

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

THAIS PIAZZA DE MELO

**ESTUDO DA INTERRUPÇÃO DE TRATAMENTOS COM MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF EM ARTRITE REUMATÓIDE**



CURITIBA

2015

THAIS PIAZZA DE MELO

ESTUDO DA INTERRUPÇÃO DE TRATAMENTOS COM MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF EM ARTRITE REUMATÓIDE

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas, no Curso de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da
Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Astrid Wiens

Co-orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

CURITIBA

2015

Melo, Thais Piazza de

Estudo da interrupção de tratamentos com medicamentos biológicos não anti-TNF em artrite reumatoide / Thais Piazza de Melo – Curitiba, 2015.

219 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientadora: Professora Dra. Astrid Wiens

Coorientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 2015.

Inclui bibliografia

1. Artrite reumatoide. 2. Medicamentos biológicos. 3. Interrupção de tratamento. I. Wiens, Astrid. II. Pontarolo, Roberto. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.7227

TERMO DE APROVAÇÃO

THAIS PIAZZA DE MELO

Título: **"ESTUDO DA INTERRUPÇÃO DE TRATAMENTOS COM
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF EM
ARTRITE REUMATÓIDE"**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, medicamentos e correlatos.



Profª. Drª. Astrid Wiens Souza
Orientadora



Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Co-orientador



Drª. Inajara Rotta
Universidade Federal do Paraná



Drª. Luana Lenzi
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 16 de dezembro de 2015.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pois sem ele não haveria perseverança para prosseguir.

Aos meus pais, minhas irmãs e meus avós, que, apesar da minha distância, ausência no dia a dia e preocupações, sempre me deram apoio, força e estímulo para que eu continuasse minha formação. Nunca deixaram, entendendo mais ou menos cada um de meus passos, de torcer por mim.

Ao Jans, que mesmo de longe, tem estado tão perto sempre. Pelo seu carinho, cuidado e compreensão.

Aos professores Astrid Wiens Souza e Roberto Pontarolo, que confiaram na minha vontade de cursar o mestrado, mesmo eu recém-chegada na UFPR. Pela oportunidade de participar da equipe, pela linha de projeto ofertada, pelas preocupações, e estímulos ao desenvolvimento e apresentação do projeto. Espero poder contribuir à altura toda a confiança depositada.

Ao professor Fernando Fernandez-Llimos, apesar do pouco tempo, seu olhar crítico forneceu grandes idéias.

À todos os colegas de trabalho do GEATS (Grupo de Estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde), que se tornaram verdadeiros amigos. Em especial aos meus segundos revisores deste trabalho, sem eles, o trabalho não poderia ser desenvolvido: Fernanda Stumpf Tonin, Laiza Maria Steimbach, Vinícius Lins, Ariane Araújo e Suzane Virtuoso. Muito obrigada pela confiança no projeto, dedicação e cuidado no desenvolvimento de cada etapa.

Aos colegas de mestrado, que ao longo desses quase dois anos estiveram presentes e torceram por mim.

Ao CNPq, pela aprovação de financiamento do projeto de pesquisa, o que além de honra traz grandes responsabilidades de retorno à sociedade.

"Se as coisas são inatingíveis...ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!"

Mário Quintana

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação de mestrado está inserida no projeto de pesquisa intitulado: "Avaliação dos critérios de interrupções do tratamento da artrite reumatoide", que obteve financiamento por meio do Edital - CHAMADA UNIVERSAL MCTI/CNPq Nº 14/2014. Este estudo abrangente tem como objetivo avaliar os critérios de interrupções do tratamento da artrite reumatoide com nove medicamentos biológicos (Abatacepte, Adalimumabe, Anakinra, Certolizumabe, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Rituximabe e Tocilizumabe).

Por sua vez, o escopo da dissertação aqui apresentada envolveu uma sub-análise deste projeto de pesquisa, referente aos medicamentos Abatacepte, Rituximabe e Tocilizumabe.

RESUMO

A consolidação dos medicamentos biológicos como parte do arsenal terapêutico para o tratamento da Artrite Reumatoide (AR) continua gerando entusiasmo, tendo devido destaque o desenvolvimento de novos alvos (não anti-TNF) para os biológicos, como o Abatacepte (ABA), Rituximabe (RIT) e Tocilizumabe (TOC). Uma questão pouco estabelecida é a definição de critérios de interrupção do tratamento com medicamentos biológicos e a melhor forma de realizá-la. O presente trabalho busca avaliar guias clínicos em AR, assim como ensaios clínicos (EC) e estudos observacionais de coorte, sobre as questões relacionadas à interrupção de medicamentos biológicos não anti-TNF (ABA, RIT e TOC). Foram realizadas buscas em bases de dados e em sites de órgãos de saúde para acessar os guias clínicos de tratamento em AR vigentes (período de janeiro de 2010 a dezembro de 2014). Uma revisão sistemática de EC e coortes com descrição de interrupção de tratamento com medicamentos biológicos não anti-TNF foi estruturada. Para tal, foi realizada busca em sete bases de dados além da busca manual. Cada uma das etapas contou com a análise por dois revisores independentes, seguidas de reuniões de consenso e quando necessário, a convocação de terceiro revisor. Instrumentos de avaliação da qualidade das publicações foram aplicados tanto para os EC (Jadad e Risco de Viés da Cochrane) quanto para os estudos observacionais de coorte (Escala Newcastle-Ottawa). Em seguida, foram desenvolvidas meta-análises para ambos os tipos de estudo, e os resultados comparados. Nos guias clínicos foram escassas as informações sobre a forma que deve-se interromper a terapia, além disso foram verificadas algumas diferenças no tempo de remissão ou baixa atividade da doença necessários para que a interrupção do tratamento seja considerada, e não houve unanimidade na seleção de anti-TNF como primeira escolha entre os medicamentos biológicos. Na revisão sistemática foram incluídos 66 artigos, sendo que para os três medicamentos o número de EC foi superior ao de coortes. Diferentes motivos que geraram descontinuação do tratamento foram descritos, sendo os por ineficácia e por eventos adversos os mais frequentes e com informações detalhadas. Houve diferenças nas taxas de interrupção dos medicamentos entre os tipos de estudo avaliados, apesar da dificuldade de agrupamento e heterogeneidade significativa das publicações. É possível concluir que, para as situações avaliadas, ainda há dificuldade no estabelecimento de estratégias de troca e suspensão de medicamentos biológicos por parte dos guias. De forma geral não foi possível agrupar os artigos do RIT em função da variabilidade do perfil dos pacientes e dos desenhos dos estudos, e o ABA apresentou maiores prevalências em interrupções por eventos adversos e falta de eficácia do que o TOC. Portanto a complementação de informações entre estudos experimentais e observacionais, é uma estratégia útil para a geração de melhores evidências no tratamento em AR, e pode contribuir na atualização de guias de prática clínica na área.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide. Medicamentos biológicos. Interrupção de tratamento.

ABSTRACT

The setting of biological agents as part of Rheumatoid Arthritis (RA) therapeutic tools creates enthusiasm, in part because of the development of new targets (non anti-TNF) for biological, such as Abatacept (ABA), Rituximab (RIT) and Tocilizumab (TOC). However, standardized criteria and improved schemes to treatment withdrawal are not well established. This study aims to evaluate clinical guidelines in RA, as well as clinical trials (EC) and observational cohort studies, on topics related to discontinuation of biological non anti-TNF agents (ABA, RIT and TOC). We performed searches on databases and institutional's health sites to access guidelines on clinical treatment for AR (January 2010 to December 2014). A systematic review of EC and cohorts with description of biological non anti-TNF treatment interruption was structured. To perform, a search was made in seven databases besides manual search. Each step of the analysis was conducted by two independent reviewers, followed by consensus meetings and, when necessary, convening of third reviewer. Assessment of quality tool's publications were applied to both the EC (Jadad and bias risk of Cochrane) and for observational cohort studies (Newcastle-Ottawa Scale). Afterward, meta-analyzes were developed for EC and cohorts, and the results for each type of study were compared. Major worldwide guidelines were unable to perform a full approach about how biologicals should be discontinued, and there wasn't unanimity on the first option between biologicals (anti-TNF or not). Above systematic review, were included a total of 66 articles, and for the three drugs the number of EC publications were higher than the cohorts. Different reasons led to discontinuation of treatment have been described, such as inefficacy and adverse events (the more frequent and detailed information). Were some differences on discontinuation rates between the types of studies analysed, despite the difficulty of grouping and significant heterogeneity of publications. Therefore, for situations evaluated, there is still difficulty to establish trading and suspension strategies for biological medicines on guidelines. Overall, it was not possible to group the RIT items due to the variability of the patient profile and study designs, and the ABA had high prevalence of interruptions due to adverse events and inefficacy than TOC. Thus, to assemble information of experimental and observational studies, which is a useful strategy for generating evidence and contributes to development of best treatment in RA that's may contribute to updating of clinical practice guides in the area.

Keywords: Rheumatoid Arthritis. Biological agents. Treatment discontinuation.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - DISTRIBUIÇÃO ARTICULAR DA AR	22
FIGURA 2 - ESQUEMA DE ARTICULAÇÃO: (A) NORMAL; (B) AFETADA POR AR	23
FIGURA 3 - MECANISMOS CONTRIBUINTES PARA AS COMPLICAÇÕES À LONGO PRAZO EM PACIENTES COM AR.....	26
FIGURA 4 - HIERARQUIA DOS NÍVEIS DE EVIDÊNCIA DE PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS	44
FIGURA 5 - FLUXO DAS INFORMAÇÕES NAS DIFERENTES FASES DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	45
FIGURA 6 - ESQUEMA DAS ETAPAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA	100
FIGURA 7 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ENSAIOS CLÍNICOS COM ABATACEPTE	115
FIGURA 8 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ENSAIOS CLÍNICOS COM RITUXIMABE.....	119
FIGURA 9 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ENSAIOS CLÍNICOS COM TOCILIZUMABE	125

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - COMPILAÇÃO DE INFORMAÇÕES GERAIS DOS RELATÓRIOS ANUAIS DA BIOBADABRASIL (2009 A 2014)	70
TABELA 2 - COMPILAÇÃO DE INFORMAÇÕES RELACIONADAS À INTERRUPÇÕES DE TRATAMENTOS NOS RELATÓRIOS ANUAIS DA BIOBADABRASIL (2009 A 2014)	71
TABELA 3 - INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO ABATACEPTE (<i>CONTINUA</i>)	110
TABELA 4 - INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO RITUXIMABE (<i>CONTINUA</i>)	117
TABELA 5 - INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO TOCILIZUMABE (<i>CONTINUA</i>)	121
TABELA 6 - INFORMAÇÕES DAS COORTES ELEGÍVEIS PARA OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ABATACEPTE, RITUXIMABE E TOCILIZUMABE (<i>CONTINUA</i>)	130
TABELA 7 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS DE COORTE PELA FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA.....	132

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - AÇÕES DAS CITOCINAS NA PATOBIOLOGIA DA AR	24
QUADRO 2 - CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO DA ACR 1987 PARA AR	28
QUADRO 3 - CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO DA ACR/EULAR (2010) DE AR.....	29
QUADRO 4 - ÍNDICES DE ATIVIDADE DA DOENÇA PARA ACOMPANHAMENTO DA AR.....	30
QUADRO 5 - MMCD BIOLÓGICOS EM AR.....	37
QUADRO 6 - DOSES E FREQUÊNCIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF POR VIA INTRAVENOSA ...	40
QUADRO 7- DESCRITORES DA BUSCA POR GUIAS DE TRATAMENTO EM AR	65
QUADRO 8 - OPÇÕES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS DA LISTA DO CEAF PARA AR.....	68
QUADRO 9 - INFORMAÇÕES DE GUIDELINES/PROTOCOOS/RECOMENDAÇÕES MUNDIAIS PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EM AR.....	78
QUADRO 10 - RECOMENDAÇÕES PARA O MANEJO DA AR – EULAR 2013	80
QUADRO 11 - ESTRATÉGIA GERAL DE BUSCA PARA PUBLICAÇÕES	98
QUADRO 12 - INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE SELECIONADOS PARA ENSAIOS CLÍNICOS E COORTE	101
QUADRO 13 - PRINCIPAIS MOTIVOS DE INTERRUPÇÃO DE TRATAMENTOS DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EM ESTUDO	107

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - GRÁFICO BARRAS DA QUANTIDADE DE PUBLICAÇÕES ELEGÍVEIS POR TIPO DE ESTUDO E POR MEDICAMENTO	106
GRÁFICO 2 - INTERRUPÇÕES TOTAIS DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE E TOCILIZUMABE EM ENSAIOS CLÍNICOS	126
GRÁFICO 3 - INTERRUPÇÕES POR INEFICÁCIA DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE E TOCILIZUMABE EM ENSAIOS CLÍNICOS	127
GRÁFICO 4 - INTERRUPÇÕES POR EVENTOS ADVERSOS DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE E TOCILIZUMABE EM ENSAIOS CLÍNICOS	128
GRÁFICO 5 - INTERRUPÇÕES TOTAIS DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE E TOCILIZUMABE EM COORTES POR ORDEM CRESCENTE DE TEMPO DE DURAÇÃO	136
GRÁFICO 6 - INTERRUPÇÕES POR INEFICÁCIA DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE E TOCILIZUMABE EM COORTES	137
GRÁFICO 7 - INTERRUPÇÕES POR EVENTOS ADVERSOS DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE E TOCILIZUMABE EM COORTES	137
GRÁFICO 8 - INTERRUPÇÕES POR INEFICÁCIA DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE EM COORTES E ENSAIOS CLÍNICOS	139
GRÁFICO 9 - INTERRUPÇÕES POR EVENTOS ADVERSOS DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE EM COORTES E ENSAIOS CLÍNICOS	139
GRÁFICO 10 - INTERRUPÇÕES POR INEFICÁCIA DE TRATAMENTOS COM TOCILIZUMABE EM COORTES E ENSAIOS CLÍNICOS	140
GRÁFICO 11 - INTERRUPÇÕES POR EVENTOS ADVERSOS DE TRATAMENTOS COM TOCILIZUMABE EM COORTES E ENSAIOS CLÍNICOS	141

LISTA DE SIGLAS

ACR	-	<i>American College of Rheumatology</i>
AIJ	-	Artrite Idiopática Juvenil
AINE	-	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
anti-CCP	-	Anticorpos Contra os peptídeos Citrunilados Cíclicos
Anvisa	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BIOBADABrasil	-	Registro brasileiro de eventos adversos em terapia biológica nas doenças reumáticas
BIOBADAMÉRICA	-	Registro Pan-americano de Eventos Adversos de terapias biológicas em doenças reumáticas
BIOBADASER	-	Banco de dados dos agentes biológicos da Sociedade Espanhola de Reumatologia
CARE	-	<i>Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development</i>
CEAF	-	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID-10	-	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CMA	-	<i>Comprehensive Meta Analysis</i>
CRD	-	<i>Centre for Reviews and Dissemination da Universidade de York</i>
DAS28	-	Índice de Atividade de Doença para 28 Articulações
EA	-	Eventos Adversos
EC	-	Ensaio Clínico
EQUATOR	-	<i>Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research</i>
EULAR	-	European League Against Rheumatism
FR	-	Fator Reumatoide

GC	- Glicocorticoides
HAQ	- Questionário de Avaliação de Saúde
HTA	- <i>Health Technology Assessment</i>
I ²	- I-quadrado
ICAD	- Índices de Atividade da Doença
ICC	- Insuficiência Cardíaca Congestiva
IL-1	- Interleucina 1
IL-17	- Interleucina 17
IL-6	- Interleucina 6
MA	- Meta-análise
MARMĐ	- Medicamentos Antirreumáticos Modificadores de Doença
MMCD	- Medicamentos Modificadoras do Curso da Doença
MMCDb	- Medicamentos Modificadoras do Curso da Doença Biológicos
MMCDs	- Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos
MOOSE	- Meta-análises de Estudos Observacionais em Epidemiologia
MS	- Ministério da Saúde
MTX	- Metotrexato
N°	- Número
NFκB	- fator nuclear κB
NHS	- <i>National Institute for Health research</i>
NOS	- <i>Newcastle - Ottawa Scale</i>
OR	- Razão de chances ou <i>Odds Ratio</i>
PCDT	- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
RR	- Risco Relativo
RS	- Revisão Sistemática

SBE	-	Saúde Baseada em Evidências
SBR	-	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SES	-	Secretarias Estaduais de Saúde
SIGN	-	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
STROBE	-	<i>Strengthening of the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUS	-	Sistema Único de Saúde
TB	-	Tuberculose
TNF- α	-	Fator de Necrose Tumoral α
VEGF	-	Fator de Crescimento Vascular Endotelial

LISTA DE SÍMBOLOS

®	-	Registrado
γ	-	Gama
κ	-	Kappa
mm^3	-	Milímetro cúbico
α	-	Alfa
β	-	Beta

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA	37
1.1 CONTEXTO	19
1.2 ARTRITE REUMATOIDE: A DOENÇA	21
1.2.1 Classificação e diagnóstico.....	27
1.2.2 Comorbidades	30
1.2.3 Implicações econômicas e sociais	32
1.3 TRATAMENTOS EM AR.....	33
1.3.1 Tratamentos não medicamentosos.....	33
1.3.2 Tratamentos medicamentosos.....	33
1.4 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS.....	43
1.4.1 Revisão Sistemática	43
1.4.2 RS com Meta-análise.....	49
REFERÊNCIAS.....	51
CAPÍTULO 2: VISÃO GERAL DOS GUIAS DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ARTRITE REUMATOIDE	61
2.1 CONTEXTO	62
2.2 OBJETIVOS	64
2.2.1 Objetivo principal	64
2.2.2 Objetivos específicos	64
2.3 MATERIAL E MÉTODOS.....	65
2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
2.4.1 Guias e Medicamentos Biológicos em AR no Brasil	66
2.4.2 Guias de tratamento da AR no mundo.....	73
2.5 CONCLUSÃO	85
REFERÊNCIAS.....	87
CAPÍTULO 3: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE INTERRUPÇÕES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF EM AR	90
3.1 CONTEXTO	91
3.2 OBJETIVOS	93

3.2.1 Objetivo principal	93
3.2.2 Objetivos específicos	93
3.3 MATERIAL E MÉTODOS.....	94
3.3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA	94
3.3.2 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E META-ANÁLISES	102
3.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	104
3.4.1 Estruturação da ferramenta de coleta	104
3.4.2 Revisão sistemática	105
3.4.3 Análises dos Ensaios Clínicos	108
3.4.4 Comparações entre Ensaios Clínicos e Estudos de Coortes.....	138
3.5 CONCLUSÃO	142
REFERÊNCIAS.....	144
APÊNDICES.....	155
ANEXOS	213

CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA

1.1 CONTEXTO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica que afeta não somente as articulações como também uma grande variedade de outros órgãos, e que atinge aproximadamente 1% da população mundial. A faixa etária de maior incidência da doença é de 30 a 50 anos, e se não for devidamente tratada pode levar à progressiva deformidade das articulações e elevar a morbidade e a mortalidade (1). A evolução clínica da AR é extremamente variável, podendo ocorrer de forma leve, auto-limitada, à rapidamente progressiva com significativa morbidade e mortalidade (2).

Os tipos de tratamentos medicamentosos para a AR são divididos em quatro categorias principais: anti-inflamatórios não esteroides, glicocorticóides, medicamentos modificadores de curso da doença sintéticos (MMCDs), e medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDb). Os dois primeiros tipos possuem ação apenas sintomática, enquanto que os dois últimos apresentam maiores evidências na resposta de melhora destes pacientes (1).

Os medicamentos biológicos agem sobre o sistema imune, e em geral apresentam estrutura de anticorpos monoclonais, e atuam sobre diferentes alvos, como por exemplo, TNF- α e receptor de interleucina 6 (3).

Apesar dos medicamentos biológicos terem melhorado substancialmente o manejo da AR, a porcentagem de pacientes que alcançam a remissão ainda é baixa (4). Apenas cerca de um terço dos pacientes que fizeram uso satisfizeram os critérios para a remissão clínica. É relevante considerar que apesar do alto custo comparado, os medicamentos biológicos apresentam melhor custo-efetividade do que os medicamentos modificadores de doença convencionais em pacientes que já falharam com estes últimos (5). Para o American College of Rheumatology, um paciente com AR passa a ser candidato para os medicamentos biológicos quando estiver em intensa atividade da doença, ou ocorrer falha em tratamento prévio com a terapia convencional de medicamentos modificadores de doença (6).

A capacidade dos novos medicamentos biológicos anti-TNF- α de intervirem no processo da doença gera entusiasmo para as intervenções terapêuticas e suscita a possibilidade de intervenção em vias inflamatórias específicas. Entretanto, é

necessário atentar aos potenciais riscos de efeitos adversos e toxicidade à longo prazo (2). Tais problemas que surgem na prática clínica, nem sempre são claramente elucidados por ensaios clínicos, como por exemplo, situações que requerem interrupções de tratamento por eventos adversos (7).

Estudos sobre interrupção do tratamento seriam oportunidades úteis para reavaliar o papel da terapia com associação de medicamentos biológicos e sintéticos de rotina, o que pode vir a proporcionar melhores resultados para os primeiros estágios desta importante doença (8). Assim, neste caso, agregar informações de ensaios clínicos com informações de estudos de vida real (não randomizados), pode colaborar na identificação de informações baseadas nas melhores evidências (9).

Partindo desses fundamentos, o desenvolvimento deste estudo viabilizará o reconhecimento de elementos envolvidos em situações de interrupção de tratamentos com medicamentos biológicos não anti-TNF. Assim, será possível indicar pontos para nortear condutas clínicas, contribuindo para a melhoria da qualidade do tratamento de pacientes com AR.

1.2 ARTRITE REUMATOIDE: A DOENÇA

A AR é uma doença inflamatória que tem como alvo primário as articulações, onde ocorre elevação da produção do líquido sinovial, erosão subcondral e lesão dos tendões e ligamentos (10). A recente revisão da literatura de Ma et al (2014), foi capaz de coletar informações a respeito de oito condições tratadas por profissionais de reabilitação, entre elas, a AR. Além de ser identificada como umas das condições mais frequentes e custosas, ela afetou mais de 1,3 milhões de indivíduos com 18 anos ou mais nos Estados Unidos em 2005, o que equivale a cerca de 2% da população adulta. No mundo, a prevalência de AR varia de 0,5 a 1,0% (11).

Um dos sinais relevantes no diagnóstico é a distribuição das articulações afetadas, onde o acometimento inicial ocorre nas pequenas articulações, tipicamente das interfalangianas proximais (IFP), das metacarpofalangianas (MCF) e metatarsofalangianas (MTF). Apenas posteriormente as grandes articulações podem ser comprometidas. A FIGURA 1 representa a distribuição mais comum de articulações que sofrem dano na AR, que são os locais onde há aumento do volume articular, calor, rigidez e dor, principalmente pela manhã. A perda óssea é frequente e se dá de forma simétrica (10).

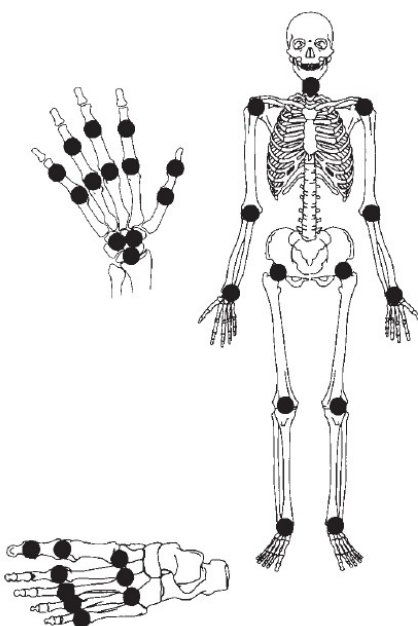


FIGURA 1 - DISTRIBUIÇÃO ARTICULAR DA AR

FONTE: Adaptado de (10)

Apesar da causa da AR não ser totalmente elucidada, é conhecido que ocorre a superprodução de autoanticorpos e de outras substâncias das vias da ativação das células T e do NF κ B (fator nuclear κ B). Como são vários os fatores que podem contribuir para esta elevação, podemos citar entre eles: predisposição genética (como o epítipo em HLA-DRB1), mimetismo de epítopos de proteínas microbianas, citrulinização das próprias proteínas, e agentes infecciosos como o vírus Epstein-Barr e citomegalovírus (formação de complexos imunes poderiam atuar como gatilhos) (3).

O processo inflamatório sinovial, ou sinovite, acontece quando há um infiltrado de leucócitos no compartimento sinovial (3). Ela é causada pelo influxo e/ou ativação local de células mononucleares (incluindo linfócitos T, células B, plasmócitos, células dendríticas, macrófagos e mastócitos) e pela angiogênese (12). Através da passagem pelos microvasos (que apresentam aumento de expressão de moléculas de adesão celular, e de quimiocinas), ocorre migração celular, e após mudanças no microambiente como hipóxia local e presença de citocinas, há limitação na saída das células inflamatórias. Além disso, a reorganização da estrutura estabelece nova condição, justamente com a ativação de fibroblastos,

produz o acúmulo de tecido sinovial inflamatório, e consequentemente o estabelecimento e agravamento da AR (3). Tal hiperplasia da membrana sinovial gera vilosidades que são locais ricos em osteoclastos, capazes de produzirem enzimas degradadoras da matriz óssea, assim como estão presentes os neutrófilos, sinoviócitos e condrócitos, que sintetizam proteínas que destroem a cartilagem (ver Figura 2) (12,13).

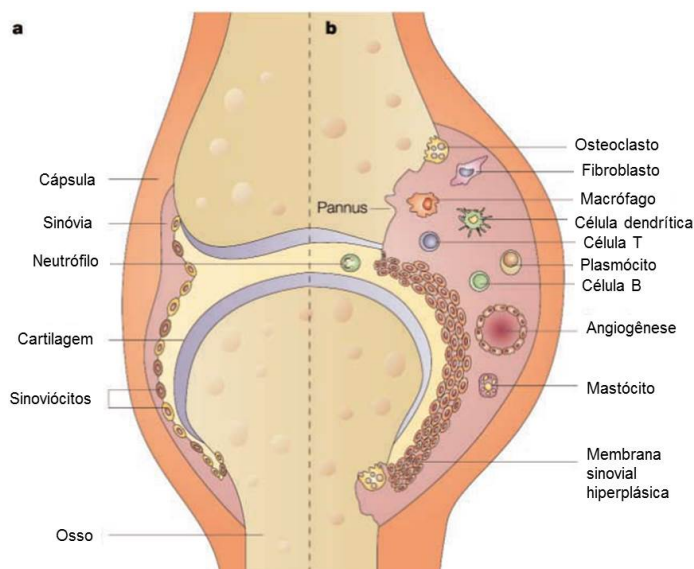


FIGURA 2 - ESQUEMA DE ARTICULAÇÃO: (A) NORMAL; (B) AFETADA POR AR
FONTE: Traduzido de (13)

As citocinas mais diretamente envolvidas com a AR são: TNF- α (fator de necrose tumoral α) e IL-6 (interleucina 6) que cumprem ações dominantes na patologia, e IL-1 (interleucina 1), VEGF e IL-17 (provável impacto no processo da doença). As três primeiras citocinas mencionadas (TNF- α , IL-6 e IL-1) são mediadores chaves na migração celular e inflamação, desempenhando, tanto ações locais (como as ativações celulares, e a indução da produção de proteínas), quanto ações sistêmicas (como a produção de proteínas de fase aguda, e a promoção de doenças cardiovasculares). Os detalhes dos papéis de cada uma das citocinas na doença são descritos no QUADRO 1 (12,14).

Citocina	Funções
TNF- α	<p>Efeitos locais</p> <ul style="list-style-type: none"> Aumento da ativação de monócitos, liberação de citocinas, liberação de prostaglandinas Aumento do <i>priming</i> de leucócitos polimorfonucleares, apoptose e processos oxidativos Apoptose de células T, regulação clonal, disfunção de receptores de células T Elevação da expressão de moléculas de adesão das células endoteliais, liberação de citocinas Diminuição da proliferação de fibroblastos sinoviais, síntese de colágeno Aumento de metaloproteinases de matriz e liberação de citocinas <p>Efeitos sistêmicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Produção de proteínas de fase aguda Desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (fadiga e depressão) Promoção de doença cardiovascular
IL-6	<p>Efeitos locais</p> <ul style="list-style-type: none"> Ativação de osteoclastos Recrutamento de neutrófilos Formação de <i>pannus</i> via promoção da produção de VEGF Proliferação de células B e produção de anticorpos Proliferação e diferenciação de células T <p>Efeitos sistêmicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Produção de proteínas de fase aguda Anemia Promoção de doença cardiovascular Osteoporose Desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (fadiga e depressão)
IL-1	<p>Efeitos locais</p> <ul style="list-style-type: none"> Aumento da citocina sinovial de fibroblasto, quimiocinas, metaloproteinases e liberação de prostaglandinas Ativação de osteoclastos Expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais <p>Efeitos sistêmicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Produção de proteínas de fase aguda Promoção de doença cardiovascular Desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (fadiga e depressão)
IL-17	<p>Recrutamento de monócitos e neutrófilos para aumentar a produção local de quimiocinas</p> <ul style="list-style-type: none"> Facilitação da infiltração e ativação das células T Amplificação da resposta imunológica (como por exemplo pela indução da produção de IL-6) Aumento da citocina sinovial de fibroblasto e liberação de metaloproteinases Osteoclastogênese e dano à cartilagem Ativação sinérgica com IL-1β, TNF-α e IFN-γ
VEGF	Angiogênese, contribuindo para a formação do <i>pannus</i>

QUADRO 1 - AÇÕES DAS CITOCINAS NA PATOBIOLOGIA DA AR

FONTE: Traduzido de (12)

A AR pode também apresentar características sistêmicas, através das manifestações extra-articulares. Um exemplo são os nódulos reumatoides, protuberâncias subcutâneas em pontos de pressão que ocorrem em aproximadamente 25% dos pacientes. Outros exemplos de manifestações são: vasculite de pequenos vasos, pioderma gangrenoso, coronariopatia, derrame pericárdico, manifestações pulmonares (derrames pleurais, fibrose intersticial difusa), manifestações oftálmicas (ceratoconjuntivite seca, esclerite), manifestações neurológicas (síndrome do túnel do carpo, síndrome do túnel do tarso, mononeurite múltipla, mielopatia), e síndrome de Felty (associação entre AR, esplenomegalia e neutropenia) (10).

Infelizmente, nem todas as complicações secundárias da AR (FIGURA 3) são bem explicadas pelos fatores de risco associados à patologia. Contudo, diferentes mecanismos podem contribuir para o estabelecimento de complicações, já que os mediadores inflamatórios (citocinas, complexos imunes) e alterações no metabolismo lipídico estão corriqueiramente presentes nestes pacientes. No tecido adiposo, a resistência à insulina pode ser resultado da chamada síndrome metabólica inflamatória, enquanto que as complicações cardiovasculares podem ser reflexo do processo inflamatório (3).

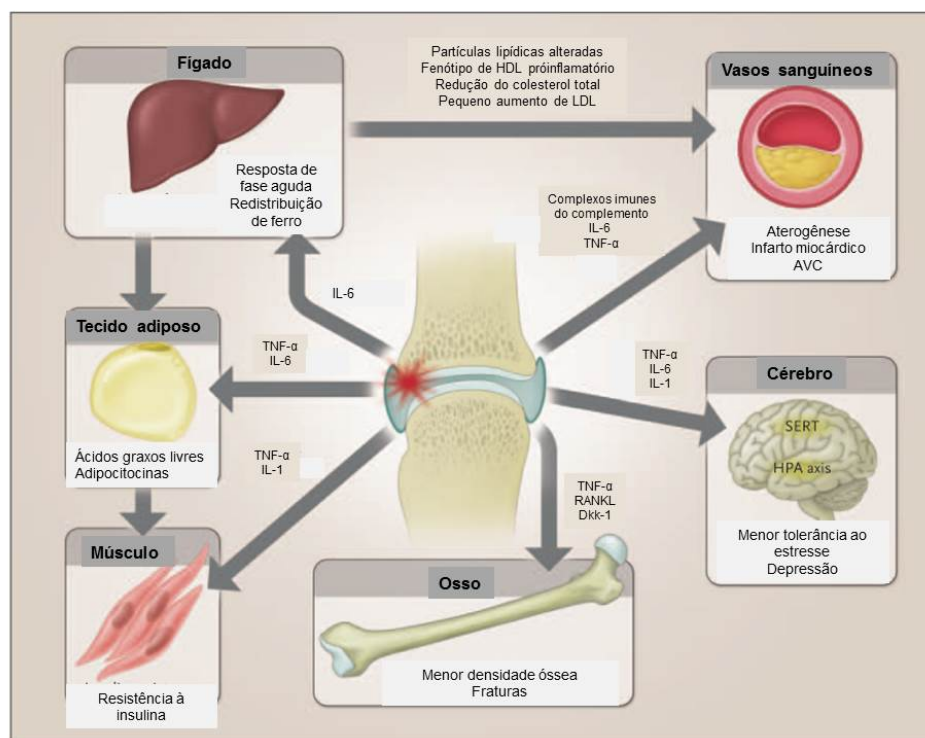


FIGURA 3 - MECANISMOS CONTRIBUINTES PARA AS COMPLICAÇÕES À LONGO PRAZO EM PACIENTES COM AR

LEGENDA: AVC (Acidente Vascular Cerebral)

FONTE: Adaptado de (3)

Vários estudos indicam mais de 30 regiões do genoma são prováveis associadas à AR, e por isso a proposição de se tratar de uma doença gerada por uma sobreposição de síndromes. Tendo por base tal informação, novos possíveis mecanismos da patologia poderão ser identificados (14).

Apesar de estudos epidemiológicos já indicarem em 2006 que o fumo e genes HLA-DR SE seriam importantes fatores de risco para AR, ainda não havia uma hipótese biológica bem sustentada para explicar essa possível interação. Por meio de um estudo caso-controle com pacientes de 18 a 70 anos com diagnóstico recente de AR, verificou-se que a relação entre a quantidade de fumo (anos/maço) e a elevação de anticorpos contra os peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) era dose dependente. Assim como a presença desses genes influenciava fortemente a ocorrência de anti-CCP, e que o risco para desenvolver AR pelo fumo seria totalmente restrito ao anti-CCP positivo. Quanto maior o número de cópias do gene no paciente, maior o fator de risco agregado pelo fumo (15).

Enquanto indivíduos controles não fumantes não apresentaram proteínas citrulinadas em seu lavado bronqueoaveolar, os controles fumantes apresentaram de 13,75 a 28,5% destas proteínas. Foi possível então, estabelecer a hipótese de que a exposição contínua ao cigarro poderia induzir mecanismos que aceleram a desaminação da arginina à citrulina, e a resposta imune às proteínas citrulinadas seria preferencialmente induzida em pacientes portadores de genes do grupo HLA-DR SE. Tal indução do sistema imune precederia a AR, e como evento primário o perfil genético citado acima teria associação com a resposta anti-CCP e não com o Fator Reumatóide (FR) (15).

1.2.1 Classificação e diagnóstico

A revisão de Myasoedova et al, indica que, apesar de não haverem evidências suficientes, alguns estudos de coorte sugerem uma elevação na mortalidade de pacientes com AR comparativamente à população geral. Tal aumento pode estar intimamente associado com fatores específicos da AR, que agregam desvantagens a esta parcela de indivíduos. Por isso, os marcadores de atividade e severidade da doença, assim como os recentemente identificados marcadores genéticos, devem ser usados com ferramentas para seleção de um tratamento mais ou menos agressivo a fim de reduzir o risco de mortalidade. Além disso, é necessário dar atenção também aos novos marcadores em fase de pesquisa, e também aos marcadores de inflamação para acompanhar com maior acurácia os desfechos clínicos (16).

O critério da ACR (American College of Rheumatology) de 1987, apesar de ter sofrido atualizações posteriormente, permanece como um dos mais utilizados (QUADRO 2). Este documento define que são necessários quatro dos sete critérios abaixo para que um paciente seja classificado com AR, sendo que os critérios de 1 a 4 devem ter evolução de pelo menos seis semanas (17).

1	Rigidez matinal (nas articulações, com pelo menos uma hora de duração);
2	Artrite de três ou mais das seguintes áreas: articulações IFT proximais, articulações MCF, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos, e articulações MTF;
3	Artrite de mãos (punhos, articulações MCF ou IFT proximais);
4	Artrite simétrica (mesma área em ambos os lados do corpo);
5	Nódulo reumatoide (presença de um ou mais nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou regiões periarticulares);
6	Fator reumatoide (FR) (presente em qualquer título);
7	Alterações radiográficas (erosões ou descalcificação periarticular em radiografias posteriores de mãos e punhos).

QUADRO 2 - CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO DA ACR 1987 PARA AR

FONTE: Traduzido de (17)

Legenda: IFP = interfalanganas proximais; MCF = metacarpofalanganas; MTF = metatarsofalanganas

Apesar de ainda citada por publicações e utilizada na prática clínica, esta classificação recebe críticas por basear-se em dois critérios considerados tardios, que são o dano articular erosivo e os sintomas extra-articulares (14). Outro critério bastante utilizado é o ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) de 2010 (QUADRO 3). Neste, para que o paciente seja classificado com AR a soma da pontuação deve ser de pelo menos seis em dez, desde que já sabido que possui sinovite clínica em pelo menos uma articulação, cuja causa não seja justificada por outro motivo (18).

Critérios		Pontuação
1- Envolvimento articular, excluídas as articulações IFT distais de mãos e pés, primeiras MTF e primeiras carpometacarpais		(0-5)
a)	Uma articulação grande (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos)	0
b)	Duas a dez articulações grandes (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos)	1
c)	Uma a três articulações pequenas (articulações MCF, 1ª IFT, IFT proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos)	2
d)	Quatro a dez articulações pequenas (articulações MCF, 1ª TF, TF proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos)	3
e)	Mais de dez articulações (pelo menos uma pequena articulação e grandes articulações temporomandibulares, esternoclaviculares e acromioclaviculares)	5
2- Sorologia		(0-3)
a)	FR e anti-CCP negativos	0
b)	FR ou anti-CCP positivos em baixos títulos (até três vezes o limite superior da normalidade)	2
c)	FR ou anti-CCP positivos em altos títulos (três vezes acima do limite superior da normalidade)	3
3- Duração dos sintomas		(0-1)
a)	Menos de seis semanas	0
b)	Igual ou superior a seis semanas	1
4- Reagentes de fase aguda		(0-1)
a)	Proteína C reativa e velocidade de sedimentação globular normais	0
b)	Proteína C reativa e velocidade de sedimentação globular alteradas	1

QUADRO 3 - CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO DA ACR/EULAR (2010) DE AR

FONTE: Traduzido de (18)

Este critério mais recente tem a vantagem de conseguir detectar estágios mais iniciais da AR, através do uso da sinovite clínica, número de articulações envolvidas, alterações sorológicas, elevação de marcadores de fase aguda e duração dos sintomas, como indicadores mais sensíveis. Contudo, consequentemente, é possível que a especificidade do método tenha sofrido uma redução, podendo nos estágios iniciais, classificar uma artrite indiferenciada em AR (19).

Apesar da existência dos testes laboratoriais, é fundamental que seja realizado o diagnóstico diferencial, a fim de descartar algumas outras condições que podem causar poliartrites autolimitadas, tais como síndromes virais (hepatites B e C, Epstein-Barr, parvovírus, rubéola), artrite psoriática, artrite reativa, gota tofácea, lúpus eritematoso sistêmico, doenças por depósito de pirofosfato de cálcio, polimialgia reumática, síndromes paraneoplásicas, osteoartrite, sarcoidose, doença de Lyme, e febre reumática (10).

Por sua vez, o acompanhamento da atividade da doença é feito através de valores de escores, também chamados de ICAD (Índices de Atividade da Doença). Estes que são, de maneira geral, fórmulas que agregam números de articulações acometidas, percepção do paciente, percepção do médico reumatologista, e valor de um exame laboratorial (como proteína C reativa, ou velocidade de hemossedimentação). Para cada valor encontrado, é verificado em que faixa o paciente se encontra naquele dado momento: atividade alta, moderada, baixa ou remissão, sendo a última sempre o melhor objetivo que pode ser alcançado (19, 20). No QUADRO 4 estão as três principais ferramentas utilizadas, com os pontos de corte conforme os aceitos pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil.

Índice	Estado da atividade de Doença	Pontos de corte
DAS28 (índice de atividade de doença para 28 articulações)	Remissão	Inferior ou igual a 2,6
	Baixa	Superior a 2,6 e até 3,2
	Moderada	Superior a 3,2 e até 5,1
	Alta	Superior a 5,1
SDAI (índice simplificado de atividade de doença)	Remissão	Até 5
	Baixa	Superior a 5 e até 20
	Moderada	Superior a 20 e até 40
	Alta	Superior a 40
CDAI (índice clínico de atividade de doença)	Remissão	Até 2,8
	Baixa	Superior a 2,8 e até 10
	Moderada	Superior a 10 e até 22
	Alta	Superior a 22

QUADRO 4 - ÍNDICES DE ATIVIDADE DA DOENÇA PARA ACOMPANHAMENTO DA AR

FONTE: (20)

1.2.2 Comorbidades

Na revisão elaborada por Gabriel e Michaud (2009), foi analisada a epidemiologia de várias doenças reumáticas. Os estudos apontam que, apesar da carência de dados epidemiológicos dos países em desenvolvimento, a incidência (aproximadamente de 0,5% a 1%) da AR declinou ao longo do tempo, com um maior acometimento da população idosa. Há elevação da mortalidade dos pacientes com AR em comparação com a população geral, por outro lado, os novos tratamentos medicamentosos aumentaram a sobrevida e reduziram a atividade da doença. Com relação às comorbidades associadas à AR, destacaram-se o risco cardiovascular

(doença isquêmica e insuficiência cardíaca), câncer, doenças pulmonares, infecções (se confundem com o efeito da AR e de seu tratamento), úlceras gastrointestinais (uso de anti-inflamatórios não esteroides na AR), anemia, osteoporose e depressão (22).

Tanto os desfechos desencadeados pela AR quanto a mortalidade relacionada à patologia, são favorecidos em pacientes com maior número de comorbidades. Tal associação é estabelecida tanto pelas complicações agregadas por cada doença, como pelo acúmulo dos respectivos tratamentos. Como resultado, os pacientes podem apresentar incapacidade funcional (o que pode gerar a interrupção do trabalho) e a redução da qualidade de vida. Um exemplo que merece destaque é a imunossupressão promovida pelos MMCD, sintéticos e biológicos, que podem elevar o risco de desenvolvimento de infecções (23).

A fim de avaliar a variabilidade e a prevalência de comorbidades e fatores de risco de pacientes com AR, foi desenvolvido em 2014 um estudo internacional transversal observacional, intitulado COMORA (*COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis*). O trabalho mostrou que tanto os tipos de comorbidades quanto suas prevalências variaram muito entre os países, assim como as recomendações e ações nacionais estabelecidas para detectar e evitar o desenvolvimento de tais comorbidades. Por esse motivo, os autores sugerem que o tratamento da AR deve ser realizado de forma colaborativa com os outros especialistas que estão envolvidos no cuidado do paciente (24).

A prevalência da depressão é superior em pacientes com AR, principalmente associada à pacientes com menores faixas etárias. Contudo, são limitadas as publicações que se preocupam na entrevista clínica em determinar a ocorrência de sintomatologia depressiva, além disso, tais sintomas podem sobrepor-se aos da AR, como o cansaço e a redução da qualidade do sono. Entretanto, seria relevante a avaliação desta condição na rotina de pacientes com AR, tanto para aprimorar a terapia a ser selecionada, como para melhorar os desfechos dos tratamentos (25).

1.2.3 Implicações econômicas e sociais

Diversos estudos indicam que pacientes com AR sofrem consideráveis restrições no trabalho, diminuição da produtividade, incapacidade, e até mesmo desemprego ou não conseguem atingir carreiras almejadas. Apesar disso, existem muitas publicações sobre custo que ainda não incluem todos os gastos indiretos com esses pacientes, uma vez que em vários casos o emprego não é sustentado e eventualmente há necessidade de uso de licenças médicas longas, mudança no emprego e até redução da carga de trabalho (26).

Com relação aos gastos em AR, nos Estados Unidos, os custos estimados para 2013 foram em torno de 10,6 bilhões de dólares para os custos diretos (despesas médicas e com medicamentos), e 36,7 bilhões de dólares para os custos indiretos (perda de produtividade e absenteísmo). Também é relevante considerar que 44% dos indivíduos tiveram limitações no trabalho por dez anos, e 39% foram incapazes de trabalhar após os primeiros dez anos com a patologia (11).

Os melhores desfechos em AR têm sido apontados em diversos estudos como oriundos do tratamento precoce. Isto justifica o desenvolvimento de métodos para predição de riscos de desenvolvimento da doença, a identificação do momento adequado do início do tratamento com medicamentos biológicos, e a abordagem de aspectos econômicos e psicossociais, cruciais para a aplicabilidade na prática de prevenção da AR (27).

1.3 TRATAMENTOS EM AR

1.3.1 Tratamentos não medicamentosos

Após a instalação completa da deformidade, infelizmente, não haverá mais resposta satisfatória ao tratamento clínico em termos mecânicos. Por isso, na ocorrência de subluxação, por exemplo nos pés, podem necessitar de órteses ou até mesmo de intervenções cirúrgicas (10). Além da intervenção cirúrgica, é mais frequente inclusive a necessidade de acompanhamento por profissionais fisioterapeutas e também por terapeutas ocupacionais, tanto para melhorar a amplitude dos movimentos, quanto para proteção articular e uso de dispositivos que os auxiliem nas atividades do dia-a-dia (28).

1.3.2 Tratamentos medicamentosos

Dentre os tratamentos medicamentosos para AR disponíveis no Brasil estão os seguintes grupos: AINE (anti-inflamatórios não esteroides) (ibuprofeno, naproxeno), glicocorticoides (metilprednisolona, prednisona e prednisolona), MMCDs (medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos) (metotrexato, sulfassalasina, leflunamida, hidroxiclороquina e cloroquina), MMCDb (medicamentos modificadores do curso da doença biológicos) (Adalimumabe, Certolizumabe pegol, Etanercepte, Infliximabe, Golimumabe, Abatacepte, Rituximabe, Tolicizumabe e Anakinra), e os imunossupressores (ciclosporina, ciclofosfamida e azatioprina) (20).

1.3.2.1 Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINE)

Diversos protocolos recomendam o uso de AINE na AR nas menores doses e períodos de tempo que sejam viáveis clinicamente. Outra condição importante, é a seleção do medicamento da classe que é mais indicado, e deve ser feita de acordo com as características individuais do paciente (20,29,30). É recomendado o uso de

inibidor da bomba de prótons (como o omeprazol, e esomeprazol) quando iniciado tratamento com AINE (como naproxeno, ibuprofeno e famotidina), para prevenir o surgimento de úlceras gástricas como evento adverso (31).

1.3.2.2 Glicocorticóides (GC)

O principal papel dos GC na terapia da AR é, em associação com MMCD, auxiliar na indução de redução da atividade da doença, enquanto que o uso de baixas doses de GC em outros e maiores períodos de uso, não é bem estabelecido (32). Dados observacionais recentes e revisões sistemáticas sugerem que os GC podem levar ao desenvolvimento de efeitos colaterais relativamente alarmantes (como por exemplo, perda óssea, eventos cardiovasculares e infecções). Tais complicações ocorrem mais frequentemente em pacientes que fazem uso da classe por períodos longos e com doses mais elevadas (33). Por isso, os guias clínicos em AR recomendam, quando necessário fazer uso de GC, que o mesmo seja pelo menor período de tempo possível (20,34). Apesar de estudos relatarem segurança na administração intra-articular de GC, outros ainda destacam a necessidade de cautela e a avaliação de biomarcadores de predição de resposta como o VEGF (35).

1.3.2.3 Medicamentos Modificadores do Curso da Doença sintéticos (MMCD sintéticos)

Metotrexato (MTX): Trata-se do MMCD sintético mais usado na terapia inicial da AR, e atua como antimetabólito que inibe competitivamente a dihidrofolato redutase, podendo ser administrado tanto por via oral quanto parenteral. Os principais aspectos que devem ser monitorados para garantir a segurança do tratamento são a função hepática, toxicidade pulmonar e anormalidades sanguíneas (36). Por meio de dados da prática diária com estudos de coorte, foi verificado que o tratamento inicial da AR com MTX ou com MMCD biológicos anti-TNF apresentam efetividade comparável. Contudo, o custo deste último tratamento citado é superior, e a estratégia de iniciar com monoterapia com MTX é favorecida em relação a associação de MTX com anti-TNF em pacientes com AR recente (37). Logo, é

majoritário o uso do MTX como primeira indicação logo após diagnóstico da AR, além de uso em associação com outras classes ser preconizado (salvo situações de impossibilidade de uso por parte do paciente) (20,30,34).

Leflunomida: É um prófarmaco derivado de isoxazol, cujo metabólito ativo age inibindo a dihidrofolato desidrogenase, enzima essencial na via biossintética das pirimidinas. Ensaios clínicos demonstram a efetividade de tratamentos com leflunomida, e mostram que gera uma toxicidade inferior ao MTX quando o mesmo não for associado à folato (38,39). Por isso, a associação de MTX com leflunomida apresenta um risco superior ao desenvolvimento de dano hepático. É indicada para pacientes com AR em atividade que por algum motivo não podem fazer uso do MTX (40).

Sulfassalazina: É frequente a associação de sulfassalazina principalmente a pacientes em tratamento com MTX, com promoção de respostas moderadas e boas à terapia (41). Ela atua inibindo a via do ácido araquidônico e elevando a liberação de adenosina, não devendo ser utilizada em pacientes com alergia às sulfas ou que apresentam deficiência na enzima glicose-6-fosfato desidrogenase, e são seguras para uso na gravidez (40).

Hidroxiquina: Os mecanismos de ação dos medicamentos antimaláricos como a hidroxiquina não são completamente conhecidos, mas são efetivos no tratamento da AR. Ocorre a redução da circulação de complexos imunológicos e redução na produção de diversas citocinas pró-inflamatórias (40). Algumas associações com a hidroxiquina têm demonstrado resultados satisfatórios para uma parcela dos pacientes, como o exemplo da mesma com MTX, sulfassalazina e prednisona (42).

1.3.2.4 Imunossupressores

O uso desta classe de medicamentos em AR é recomendado apenas para casos mais severos da patologia, por apresentarem maiores riscos de toxicidade aos pacientes (43). Um exemplo é o caso da azatioprina, que também utilizada em outras doenças reumáticas além da AR, e pode auxiliar na manutenção da remissão

em pacientes com vasculite sistêmica (44). Outro medicamento é o quimioterápico ciclofosfamida, trata-se de um agente alquilante que é administrado em pulsos intravenosos em casos de AR com acometimento extra articular grave.

1.3.2.5 Medicamentos Biológicos em AR

Os MMCDb, também chamados de medicamentos ou agentes biológicos, podem ser classificados de acordo com o alvo do sistema imunológico sobre o qual irão atuar (QUADRO 5). Embora classifiquemos MMCDb como um grupo de fármacos, é importante lembrar que apresentam estrutura química e mecanismo de ação único, desenvolvido a partir de descobertas sobre o processo inflamatório na AR (4).

O subgrupo de biológicos que obteve a primeira aprovação para uso e que também apresenta o maior número de medicamentos são os inibidores do TNF- α (Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe, Certolizumabe e Golimumabe), e por isso desempenham um papel central na classe. Se trata, portanto, de mecanismo de ação extremamente específico sobre o sistema imunológico. É frequente o desenvolvimento de reações adversas e inefetividade aos medicamentos anti-TNF- α (ou apenas denominados anti-TNF), isto ocorre, entre outras causas, por perda do controle imunológico e pela produção de auto-anticorpos contra tais biológicos (45). Por isso, e junto à necessidade de combater mais parcelas da cascata imunológica da patologia, foram desenvolvido outros inibidores de citocinas (Anakinra, Tolicizumabe), e inibidores de células B e T (Rituximabe, Abatacepte) (3).

MMCD biológico	Classe	Alvo	Estrutura
Adalimumabe	Inibidor de citocina	TNF- α	Anticorpo monoclonal humano
Certolizumabe pegol	Inibidor de citocina	TNF- α	Fragmento Fab de anticorpo anti- TNF- α monoclonal humanizado peguilhado
Etanercepte	Inibidor de citocina	TNF- α	Fração Fc da proteína de fusão ligante do TNF- α
Golimumabe	Inibidor de citocina	TNF- α	Anticorpo monoclonal humano
Infliximabe	Inibidor de citocina	TNF- α	Anticorpo monoclonal quimérico
Tocilizumabe	Inibidor de citocina	IL-6	Anticorpo monoclonal humanizado
Anakinra	Inibidor de citocina	IL-1	Antagonista de receptor de IL-1
Rituximabe	Agente depletor celular	CD20	Anticorpo monoclonal quimérico
Abatacepte	Bloqueio por coestimulação	CD80 e CD86	Proteína de fusão CTLA4-Ig

QUADRO 5 - MMCD BIOLÓGICOS EM AR

NOTA: CTLA-4-Ig significa linfócito T citotóxico associado ao antígeno 4 e ao fragmento FC da IgG1 (Imunoglobulina G1)

FONTE: Traduzido e adaptado (3)

A metanálise de Callhoff e colaboradores (2013), identificou superioridade significativa com relação a melhora da capacidade funcional em pacientes com AR recente dos MMCDb frente aos sintéticos. Contudo, a comparação dos MMCDb entre si não foi capaz de identificar diferenças significativas (46). Os medicamentos biológicos são capazes de melhorar ainda mais a efetividade do tratamento quando estão associados ao MTX, reduzindo consecutivamente a progressão da AR, e contribuindo positivamente para a qualidade de vida dos pacientes. Geralmente este tipo de associação é bem tolerada, contudo o uso desses medicamentos elevam consideravelmente o custo direto do tratamento (47).

Alguns autores recomendam que a terapia biológica seja iniciada na janela de oportunidade da doença, ou seja, após a fase da pré-AR, e antes da progressão da patologia. Tal conduta agregaria maiores chances de desenvolver uma segura retirada do MMCDb, favorecendo uma remissão sustentada após interrupção de em torno de 3,6 a 22% dos pacientes. Além do tratamento precoce, fatores como propensão genética e taxas de biomarcadores podem contribuir ou não para uma interrupção com segurança (48).

Recentemente foi publicado um estudo multicêntrico sueco, que comparou duas coortes de pacientes com AR recente (duração menor ou igual a 12 meses), a fim de avaliar as características da patologia após 5 anos. Uma das coortes

acompanhou pacientes incluídos entre os anos de 1992 e 1999 (antes da introdução de MMCDb) e a outra entre 2000 e 2006 (após inserida a estratégia dos MMCDb). Foi verificado que a segunda coorte mencionada apresentou melhores desfechos de remissão após 5 anos de tratamento (avaliados por valores de DAS28 inferiores a 2,6) do que a primeira. Tal fato pode ser justificado tanto pela ampliação do arsenal terapêutico disponível, quanto pelo fato das recomendações priorizarem tratamentos cada vez mais precoces para a população com AR. Entretanto, apesar da redução em atividade da doença no segundo grupo acompanhado, não houve redução significativa da dor e dos valores de HAQ (Questionário de Avaliação de Saúde) entre as coortes (49).

Embora a introdução dos MMCDb terem melhorado substancialmente o manejo da AR, a porcentagem de pacientes que alcançam a remissão ainda é baixa. Surge então como uma alternativa a associação de biológicos, através da qual haveria a potencialização dos benefícios e redução de custos. Para isso, seria feita no início da doença ou em pacientes com múltiplos históricos de resposta subótima aos biológicos. Contudo, além de serem poucos os EC que avaliam essas associações, e nem sempre os desenhos são adequados, ainda há um enorme risco de eventos adversos em função da redundância sobre o sistema imunológico (4).

Após o surgimento dos anti-TNF, a ampliação do arsenal de terapias biológicas (alvos como IL-6, CD80/CD86, e CD20) trouxe mais alternativas para o tratamento de pacientes com AR. Por isso, estudos recentes têm voltado sua atenção para a associação de marcadores (como os anticorpos anti-CCP, algumas citocinas e genes específicos) com “subclasses” de pacientes com AR. Contudo, o curso da doença apresenta aspectos individuais que ainda não são plenamente conhecidos, carecendo, portanto, de novas pesquisas para que os MMCDb sejam utilizados como uma opção de medicina mais personalizada (50–52).

Um dos questionamentos iniciais óbvios de qualquer paciente que inicia um tratamento é sobre o tempo necessário de uso do medicamento. Com os MMCDb não seria diferente, e apesar de serem observados resultados positivos de tratamentos associados, tem sido necessária a continuação do tratamento por muito tempo. O objetivo que precisa ser alcançado na opinião de Miossec (2013), portanto, seria um tratamento medicamentoso combinado que atuasse em diferentes alvos

durante a fase inicial, e posteriormente, a remissão poderia ser realizada com medicamentos orais para manutenção (53).

Em 2010 O'Mahony e colaboradores publicaram uma revisão sistemática e metanálise sobre a interrupção do tratamento com MMCD (sintéticos e biológicos) e corticóides, cujo desfecho avaliado foi o agravamento ou piora da AR. Segundo as informações presentes no suplemento, a população em estudo foi composta por adultos com mais de dois anos de diagnóstico de AR, e apenas trabalhos na língua inglesa e que foram publicados até junho de 2008 foram analisados. Após a seleção, foram identificadas três séries de casos (sendo uma delas sobre o Infliximabe, único trabalho identificado sobre medicamento biológico) e seis ensaios clínicos controlados. Os resultados da metanálise que teve como base os 503 pacientes dos ensaios clínicos controlados identificados, mostraram que os pacientes que tiveram as doses iniciais mantidas apresentaram menos episódios de agravamento da doença do que os pacientes que tiveram o tratamento descontinuado. Logo, o estudo sugeriu cautela, com monitoramento continuado da atividade da doença ao longo do processo de interrupção desses medicamentos (54).

Com relação ao estudo de interrupções de tratamentos com MMCDb, já existem publicações disponíveis, mas as mesmas abordam principalmente os biológicos anti-TNF em situações de remissão ou baixa atividade da doença. Tais artigos, de maneira geral desenvolveram revisões sistemáticas buscando tanto EC quanto estudos observacionais (55,56).

Um estudo de revisão sistemática de 2013 sugere que há um aumento gradual com o passar do tempo na descontinuação do tratamento com os MMCDb anti-TNF- α . Tal condição foi ocasionada tanto pelo desenvolvimento de eventos adversos quanto pela ineficácia, e o Infliximabe contribuiu em maior extensão que o Etanercepte e o Adalimumabe nesta questão. Apesar dos bons desfechos obtidos com medicamentos anti-TNF, uma parcela significativa dos pacientes têm o tratamento interrompido (57). Após a primeira falha ou inviabilidade de uso do primeiro anti-TNF, a probabilidade dos próximos biológicos da mesma classe atingirem a resposta desejada é menor (58).

Mais recentemente, além de revisão sistemática, foi desenvolvida metanálise para avaliar a interrupção de tratamentos com MMCD sintéticos e biológicos, a fim de verificar o risco de recaída após a interrupção do tratamento por remissão ou baixa atividade. Contudo, os medicamentos que apresentaram informações suficientes para serem submetidos à metanálises foram apenas os anti-TNF. Como resultado, foi verificado que em torno de um terço desses pacientes que interromperam tais biológicos não sofreram, pelo menos após o primeiro ano, recaídas clínicas da AR (59).

Atualmente existem três MMCDb não anti-TNF disponíveis para uso no Brasil (60), cujas respectivas doses e frequências de administração para via intravenosa estão descritas no QUADRO 6. Além da via de administração intravenosa, publicações descrevem vantagens do Tocilizumabe (TOC) (61,62) e Abatacepte (ABA) por via subcutânea (63).

Medicamento não anti-TNF	Dose	Frequência inicial	Frequência de manutenção
Abatacepte	500mg	Semanas 0, 2 e 4	Mensal
Rituximabe	1000mg	Dias 0 e 14	6 ou mais meses
Tocilizumabe	8mg/kg/dose	Mensal	Mensal

QUADRO 6 - DOSES E FREQUÊNCIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF POR VIA INTRAVENOSA

FONTE: Adaptado de (20)

O MMCDb não anti-TNF Anakinra (ANA) deixou de fazer parte do arsenal disponível em diversos países (29,30), além de não estar disponível no Brasil (20). Isso se deve principalmente ao fato do ANA ser o único do grupo que não apresenta eficácia similar, mesmo em associação com MMCDs (64).

Alguns estudos relatam o ABA como uma alternativa efetiva para o tratamento de pacientes com AR severa e histórico de múltiplas falhas com anti-TNF, enquanto outros verificam eficácia similar aos primeiros e recomendam que o ABA seja, assim como os anti-TNF, uma alternativa de primeira linha de MMCDb (47,65,66).

O Rituximabe (RIT) foi inicialmente aprovado para portadores de linfoma não-Hodgkin, e apenas depois para pacientes com AR e histórico de falha à MMCDb anti-TNF (67). O tratamento com este anticorpo monoclonal anti-CD20 é mais eficaz quando associado à MTX, e seu uso em monoterapia recomendado apenas em situações de intolerância por parte do paciente (68,69).

O primeiro EC que fez uso do TOC como intervenção foi para o tratamento da doença de Castleman, desordem crônica linfoproliferativa, com produção persistente de IL-6 por células B (70). Além do importante papel em doenças autoimunes, como é o caso da AR, a citocina IL-6 também merece destaque nos casos de cânceres. Entretanto, apesar do tratamento com TOC se mostrar promissor no controle da AR, a eficácia no tratamento oncológico permanece pouco clara (71).

Apesar da possibilidade de uso do TOC como primeira linha de biológico, ele desempenha papel de destaque quando existe histórico de falha à MMCDb, além de casos de impossibilidade de associação com MTX. Entretanto, ainda são escassas as informações sobre possíveis preditores de resposta ruim ao TOC, o que traria maior segurança na escolha da sua introdução (72). Ainda assim o TOC é descrito como o único agente biológico que demonstrou maior eficácia em monoterapia do que MMCD sintéticos (incluindo o MTX) após comparação com outros MMCDb, sendo portanto, a escolha neste caso (73).

Sobre as contra-indicações absolutas do uso dos biológicos ABA, RIT e TOC, segundo o PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) do Ministério da Saúde (MS) do Brasil, são elas: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zoster ativa; e hepatites B ou C agudas. A opção do RIT em pacientes com diagnóstico de leucoencefalopatia multifocal progressiva, assim como de TOC em indivíduos com elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade, ou contagem total de neutrófilos inferior a $1.000/\text{mm}^3$, ou contagem total de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$, ou ainda risco iminente de perfuração intestinal, são contra-indicados (20).

1.3.2.5 Tratamentos medicamentosos novos

Diversos MMCD biológicos novos vêm sendo desenvolvidos, como o Tabalumabe, um anticorpo monoclonal humano capaz de neutralizar BAFF (fator de ativação de células B), o qual mostrou capacidade de reduzir os sinais e sintomas da AR quando comparado ao placebo (74). A interleucina IL-17 surge como uma nova possibilidade de alvo em AR, fomentando a descoberta dos anticorpos monoclonais Secukinumabe e Ixekizumabe, Brodalumabe (bloqueador de receptor IL-17), além de outros anti-IL-6 alternativos ao Tocilizumabe (Sirukumabe, Olokizumabe e Sarilumabe) (4,75,76).

O Tofacitinibe por sua vez, não se trata de um MMCD biológico, mas um inibidor de Jak quinase de administração oral, considerado portanto como um novo MMCD sintético. Estudos recentes demonstram que seu uso em monoterapia ou em associação com MTX têm apresentado melhora clínica significativa, com aceitável perfil de segurança comparado ao placebo, surgindo portanto como uma nova opção terapêutica comparado aos MMCD sintéticos de administração subcutânea ou intravenosa (76,77). Recentemente o Tofacitinibe foi registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (78), contudo o medicamento ainda não está descrito no PCDT para AR do MS (20).

1.4 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

O crescimento do número de inovações na área da saúde, aumenta a necessidade da tomada de decisão mais embasada por parte dos profissionais de saúde. Por isso os princípios científicos devem estar presentes, a fim de selecionar a intervenção mais adequada para a situação específica de cuidado, garantindo a eficácia e a segurança dos mesmos. Nesse cenário, está a Saúde Baseada em Evidências (SBE), que alia as melhores evidências científicas, às decisões do clínico e às preferências e valores do paciente envolvido (79–82). Consequentemente, as condutas terapêuticas baseadas em evidências são o padrão ouro dos cuidados em saúde, e possibilitam o estabelecimento de ações a fim de garantir a qualidade da assistência em saúde ofertada, otimizando benefícios, minimizando custos e alcançando tratamentos mais corretos e éticos (83,84).

1.4.1 Revisão Sistemática

De acordo com o tipo de informação científica, maior ou menor é seu nível na hierarquia da evidência, sendo que as revisões sistemáticas apresentam maior credibilidade, e, por conseguinte, ocupam o topo da pirâmide esquemática abaixo (FIGURA 4) (84,85).

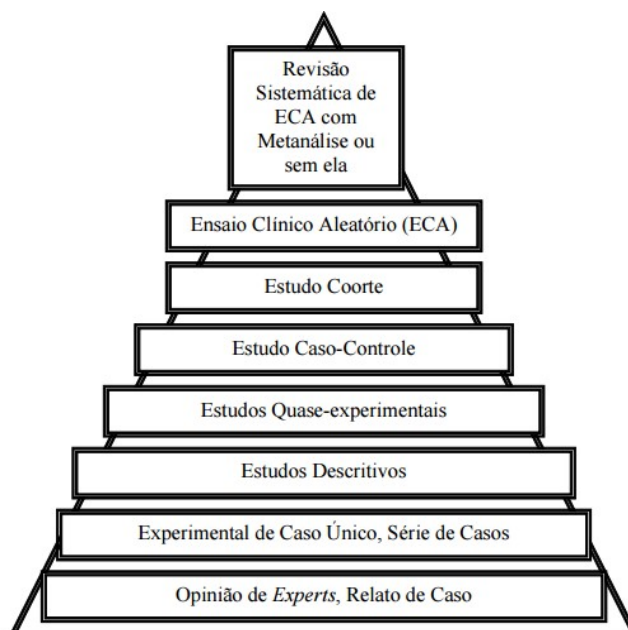


FIGURA 4 - HIERARQUIA DOS NÍVEIS DE EVIDÊNCIA DE PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS
FONTE: Adaptado de (80) *in* (82)

Na área da saúde, diferentes tipos de questões podem ser respondidas por meio de métodos adequados de revisões sistemáticas, tais como as relativas a frequências de condições clínicas ou doenças, acurácia de diagnósticos, etiologia de fatores de riscos, efeitos de intervenções, entre outros. Para que essa metodologia seja resolutive, a pergunta relativa ao problema ou situação que se deseja investigar deve especificar a população em estudo, a intervenção, o parâmetro de comparação para a intervenção, e os desfechos (86).

Comparando com uma revisão tradicional ou narrativa, a revisão sistemática tem a vantagem de ser menos subjetiva, pois não tem restrição e influência pessoal no momento da seleção dos artigos. As conclusões produzidas são baseadas em toda evidência disponível, e colaboram no estabelecimento de diretrizes baseadas em evidências, que são utilizadas pelos profissionais de saúde na prática clínica (87).

De acordo com a publicação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) de 2010, o desenvolvimento de uma Revisão Sistemática (RS) requer o fluxo de quatro etapas (FIGURA 5): identificação dos artigos (tanto das bases de dados quanto de outras fontes), seleção (remoção

de duplicatas e não condizentes a partir do título e resumo), elegibilidade (separação após leitura completa), e inclusão (artigos com dados quantificáveis, para desenvolver possivelmente uma meta-análise) (88).

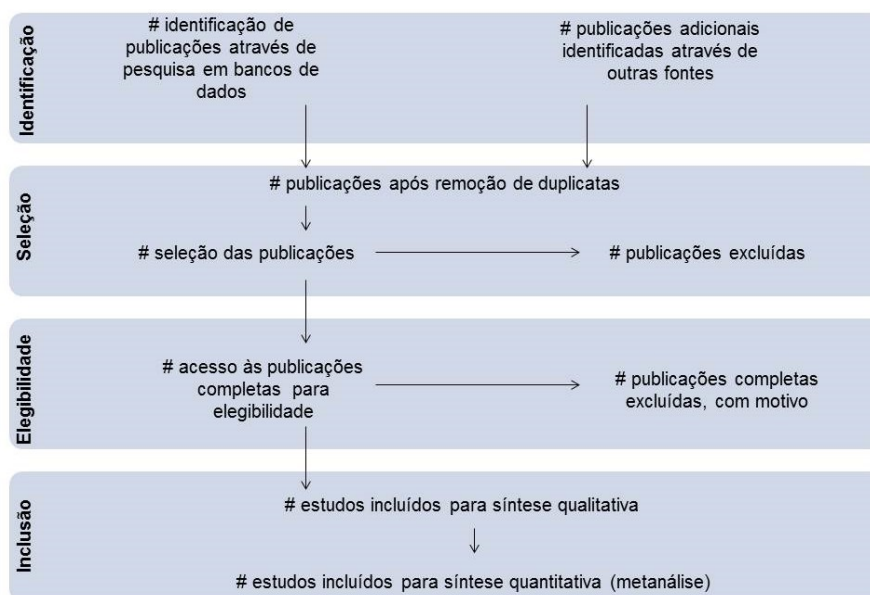


FIGURA 5 - FLUXO DAS INFORMAÇÕES NAS DIFERENTES FASES DA REVISÃO SISTEMÁTICA
 FONTE: Traduzido e adaptado de (88)

A Colaboração Cochrane é uma organização internacional cujo objetivo principal é auxiliar na tomada de decisões sobre os cuidados em saúde através da preparação, manutenção e promoção do acesso de revisões sistemáticas baseadas em evidências (89). Um dos grupos temáticos existente na Cochrane é o Grupo Musculoesquelético, que contempla, entre diversas outras patologias de interesse da área da Reumatologia, a AR (89,90).

Além das etapas para desenvolvimento da RS, algumas estratégias contribuem ainda mais na qualidade do trabalho, entre elas estão o cálculo do coeficiente Kappa (que mede o grau de concordância entre os revisores) e o estabelecimento de reuniões periódicas para consenso. Quando realizadas simultaneamente auxiliam na resolução de diferenças de interpretação entre os avaliadores, promovendo maior controle sobre o possível viés de seleção (91).

1.4.1.1 RS de Ensaios Clínicos

Em decorrência da superioridade na hierarquia dos estudos em níveis de evidência (FIGURA 4), as RS de ensaios clínicos (EC) estão disponíveis há mais tempo, e são as mais fundamentadas e identificadas na literatura. Outro fator que contribui para que isto ocorra, são recomendações e protocolos mais bem definidas para seu desenvolvimento (89,92,93). Os sete passos para o desenvolvimento de uma RS propostos pela Colaboração Cochrane são os mais amplamente difundidos, sendo eles (89):

- 1) Formulação da pergunta (questões mal formuladas levam a decisões obscuras sobre o que deve ou não ser incluído na revisão).;
- 2) Localização e seleção dos estudos (não existe uma única fonte de busca de estudos. Para identificar todos os estudos relevantes deve-se utilizar as bases de dados eletrônicas, verificar as referências bibliográficas dos estudos relevantes, solicitar estudos de especialistas, e pesquisar manualmente algumas revistas e anais de congressos);
- 3) Avaliação crítica dos estudos (abrange critérios para determinar a validade dos estudos selecionados);
- 4) Coleta de dados (todas as variáveis estudadas devem ser observadas nos estudos e resumidas, além das características do método, dos participantes e dos desfechos clínicos, que permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados);
- 5) Análise e apresentação dos dados (baseia-se na forma de apresentação gráfica e numérica dos dados);
- 6) Interpretação dos dados (determinada a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, informações sobre custo e a prática corrente que sejam relevantes, e são determinados os limites entre benefícios e riscos);
- 7) Aprimoramento e atualização da revisão.

As RS de EC, em função do pleno domínio da intervenção (estudo experimental), presença de grupo controle (em muitos casos utilizado o placebo), a aleatoriedade garantida da população, e aplicação de cegamento (principalmente para os pacientes e profissionais diretamente envolvidos com o cuidado), ocorre a redução da variabilidade e de riscos de vieses nas compilações dos dados (94,95).

Existem algumas ferramentas disponíveis para realizar a etapa de avaliação da qualidade dos ensaios clínicos incluídos, que permitem avaliar de forma crítica por meio de perguntas estruturadas, quesitos considerados importantes das publicações. Exemplos desses instrumentos são a escala Jadad, e o Risco de Viés da Cochrane. No primeiro, são avaliados os seguintes cinco quesitos: se o EC foi

randomizado, se foi duplo-cego, se houve desistências ou perdas de pacientes no estudo, a descrição do método de randomização e a descrição do método de cegamento (92,96). Outra ferramenta bastante utilizada é a escala de Risco de Viés da Cochrane. Nela cada item é avaliado pelo revisor e julgado como risco baixo, alto ou incerto, e são eles: geração de sequência aleatória (viés de seleção), ocultação da alocação (viés de seleção), cegamento dos participantes e profissionais (viés de desempenho), cegamento dos avaliadores de desfecho (viés de detecção), desfechos incompletos (viés de atrito), relato de desfecho seletivo (viés de publicação), e outras formas de viés (como por exemplo, o financiamento do EC por indústrias farmacêuticas) (89,93).

1.4.1.2 RS de estudos de Coortes

Os desfechos em AR são determinados por vários fatores, entre eles a escolha da terapêutica e a resposta clínica do paciente. O desenho do estudo, ou seja, cenário de análise, pode permitir ou não a identificação das respostas individuais dos pacientes. Os EC apresentam, por exemplo, restrições na identificação de eventos adversos a medicamentos. Este é um exemplo de situação em que as informações de estudos observacionais (como as coortes) podem contribuir significativamente (7).

Existem RS de estudos observacionais disponíveis na área de AR, que ao reunir informações de períodos mais prolongados, alcançam objetivos como verificar a associação de aparecimento de cânceres em pacientes em uso de anti-TNF (97), avaliar se o Fator Reumatoide é um preditor de resposta à MMCDb anti-TNF (98) e não anti-TNF (99).

Assim como é feito nas RS de EC, para tentar minimizar os erros das informações coletadas em publicações (dados agrupados, faltantes), é recomendada a aplicação de checklists como o STROBE (*Strengthening of the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (100) ou o MOOSE (Meta-análises de Estudos Observacionais em Epidemiologia) (101) para avaliar a qualidade dos

estudos incluídos (7), ou ainda de ferramentas como o NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*) (102).

O MOOSE trata-se de um checklist desenvolvido por um grupo de 27 especialistas que contém especificações para redação da introdução, estratégia de busca, métodos, resultados, discussão e conclusão de RS de estudos observacionais. De forma simplificada, são verificados os seguintes itens principais e seus subitens (103,104):

- Introdução (definição do problema; hipótese; descrição do(s) desfecho(s) do estudo; tipo de exposição ou intervenção utilizada; tipo de desenho de estudo utilizado; população do estudo);
- Estratégia de busca (qualificação dos pesquisadores; período de tempo, palavras-chave; esforços para incluir todos os estudos disponíveis; bases de dados e registros pesquisados; detalhes do *software* e recursos utilizados; uso da busca manual; listas de citações; método para manejo de publicações em diferentes idiomas; método para manejo de resumos e estudos não publicados; descrição de contato com autores);
- Seleção de métodos (descrição da relevância ou adequação dos estudos; justificativa para seleção e codificação dos dados; documentação; avaliação dos fatores de confusão; avaliação da qualidade dos estudos; análise das possíveis variáveis preditoras do desfecho; avaliação da heterogeneidade; descrição de métodos estatísticos; apresentação em tabelas e gráficos);
- Resultados (resumos gráficos; quadros descritivos dos estudos incluídos; resultados dos testes de sensibilidade; indicação de incerteza estatística);
- Discussão (avaliação quantitativa do risco de viés; justificativa para a exclusão; avaliação da qualidade dos estudos incluídos; vieses);
- Conclusão (consideração de explicações alternativas; generalização das conclusões; considerações para futuras pesquisas; divulgação da fonte de financiamento).

Por sua vez, para avaliar de forma específica a qualidade de estudos de coorte e de caso-controle, a escala NOS estabeleceu dois checklists distintos. De forma geral eles são bastante parecidos, e apresentam três domínios de perguntas: seleção, comparabilidade e exposição (para caso-controle) ou desfecho (para coorte) (102).

1.4.2 RS com Meta-análise

Meta-análise (MA), é uma forma sofisticada para promover o somatório de efeitos de diferentes estudos que preferencialmente fizeram parte de uma RS. Pela capacidade de agrupar informações científicas, é fonte importante de referências em saúde, levando em consideração o cenário com número de publicações diárias crescentes (105,106). A MA tem a capacidade de combinar dados de estudos primários de uma RS por meio de análises estatísticas, produzindo assim uma estimativa da magnitude de determinado efeito (85).

A combinação dos dados de estudos é feita de acordo com sua classificação, se forem numéricos (definidos como discretos ou contínuos), podem ser expressos pela diferença de médias dos desfechos, por exemplo. No caso dos dados considerados serem categóricos, definidos como dicotômicos, as medidas de efeito podem ser *Odds ratio* ou razão de chances (OR), Risco Relativo (RR), taxa de incidência, entre outras. As duas primeiras (OR e RR) são medidas de efeito preferíveis para variáveis dicotômicas, e consequentemente, empregadas com mais frequência (85,107).

Apesar da maioria das MA utilizar informações de RS de EC, é crescente a incorporação de RS de estudos observacionais para a estruturação de MA (108). Isso tem ocorrido pela necessidade de responder perguntas específicas que nem sempre podem ser respondidas por EC, já que, entre outros fatores, os EC só podem ser generalizados para pacientes com histórico e características similares (7). O uso de MA de estudos observacionais em alguns casos requer, pela ausência de grupo comparador, o cálculo de taxa de ocorrência do evento, quando não é possível calcular RR ou OR (109).

Para desenvolver uma MA, existem diferentes modelos matemáticos que podem ser aplicados, e sua escolha deve ser feita levando em consideração o perfil dos estudos em análise (105,106). Resumidamente, modelos de efeitos fixos são aqueles que assumem que não há variância entre os estudos além daquela relativa ao acaso. Já o modelo dos efeitos randômicos admite que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos, atribuindo ao peso de cada estudo tanto valores

relacionados à variância (inverso desta) quanto à heterogeneidade entre estudos (110).

A avaliação da heterogeneidade é de grande relevância, sendo que a mesma pode ser de natureza clínica (perfil dos pacientes, tipos e formas de intervenção, tempo de avaliação do desfecho), metodológica (variações no desenho do estudo), como também de natureza estatística (variância intra e entre-estudos) (85,111,112). A quantificação mais utilizada da heterogeneidade relacionada à variância entre-estudos é I-quadrado (I^2), cujo valor mínimo equivale à 0% e máximo 100% (85,113).

A verificação da robustez é outra questão importante, pois permite estimar a influência de cada estudo na estimativa global, averiguando os resultados em função dos critérios pré-definidos de inclusão e exclusão de artigos. Isto pode ser realizado por análises de sensibilidade, e um exemplo empregado é a retirada hipotética de cada estudo, acompanhando se resultados continuam ou não a serem estatisticamente significativos (85,105).

REFERÊNCIAS

1. Pang, D J; Brough GM. Rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In: Walker R, Whittlesea C, editors. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 5th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2012. p. 832–47.
2. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. Lancet [Internet]. 2001; 358(9285):903–11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11567728>
3. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med [Internet]. 2011; 365(23):2205–19. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150039>
4. Choy EH, Kavanaugh AF, Jones S a. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA. Nat Rev Rheumatol [Internet]. Nature Publishing Group; 2013; 9(3):154–63. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23419427>
5. Joensuu JT, Huoponen S, Aaltonen KJ, Konttinen YT, Nordström D, Blom M. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. PLoS One. 2015; 10(3):1–27.
6. Curtis J, Singh J. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. Clin Ther [Internet]. Elsevier Inc.; 2011; 33(6):679–707. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.05.044>
7. Symmons DPM. Epidemiology research in rheumatology — progress and pitfalls. Nat Publ Gr [Internet]. Nature Publishing Group; 2015; 11(11):1–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.92>
8. Kirwan JR, Boers M. Biological treatment in rheumatoid arthritis: when to stop? Lancet [Internet]. 2014; 383(9914):288–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24168959>
9. Ijaz S, Verbeek J, Mischke C, Ruotsalainen J. Inclusion of nonrandomized studies in Cochrane systematic reviews was found to be in need of improvement. J Clin Epidemiol. 2014; 67(6):645–53.
10. O'Dell J. Artrite reumatóide: a doença - diagnóstico e manifestações clínicas. In: Imboden J, David Hellmann, John Stone, editors. Current Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento - LANGE. 2nd ed. Porto Alegre: McGrawHill; 2011. p. 161–9.
11. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pa. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. Elsevier Ltd; 2014; 95(5):986–95.e1. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462839>
12. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2012; 51 Suppl 5:v3–11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718924>

13. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2003; 2(6):473–88. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12776222>
14. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010; 376(9746):1094–108. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870100>
15. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006; 54(1):38–46. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385494>
16. Myasoedova E, Davis JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2010; 12(5):379–85. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645137>
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31(3):315–24.
18. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010; 62(9):2569–81. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20872595>
19. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010; 24(6):733–45. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665122>
20. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 710 , DE 27 DE JUNHO DE 2013 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. [Internet]. Diário Oficial da União 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0710_27_06_2013.html
21. Singh J a, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012; 64(5):625–39. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473917>
22. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2009; 11(3):229. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2714099&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011; 25(4):469–83. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22137918>
24. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al.

- Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014; 73(1):62–8. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3888623&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2013; 52(12):2136–48. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3828510&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 26. Filipovic I, Walker D, Forster F, Curry AS. Quantifying the economic burden of productivity loss in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011; 50(6):1083–90. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245074>
 27. Deane KD. Can rheumatoid arthritis be prevented? *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013; 27(4):467–85. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315049>
 28. O'Dell JR. Tratamento da artrite reumatóide. In: Imboden J, Hellmann D, Stone J, editors. *Current Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento*. 2nd ed. Porto Alegre: McGrawHill; 2011. p. 170–4.
 29. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014; 73(3):492–509. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3933074&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 30. National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 79 - Rheumatoid arthritis - The management of rheumatoid arthritis in adults. 2013.
 31. Ruoff G. Rheumatoid Arthritis: early treatment with corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Suppl to J Fam Pract*. 2014; 63(2):S27–30.
 32. Caporali R, Scirè CA, Todoerti M, Montecucco C, Matteo IPS, Scirè CA. The role of low-dose glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the biologic era. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31(suppl 78):S9–13.
 33. Ethgen O, Esteves F de L, Bruyere O, Reginster J-Y. What do we know about the safety of corticosteroids in rheumatoid arthritis? *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(9):1147–60.
 34. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014; 73(3):492–509. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3933074&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 35. Hetland ML, Østergaard M, Ejbjerg B, Jacobsen S, Stengaard-pedersen K, Junker P, et al. Short and longterm efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis:

- impact of joint area , repeated injections , MRI findings , anti-CCP , IgM-RF and CRP. *Clin Epidemiol Res.* 2012; 71:851–6.
36. Hernandez-Baldizon S. How to effectively use methotrexate in rheumatoid arthritis? *Reumatol Clin* [Internet]. 2012; 8(1):42–5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22089073>
 37. Schipper LG, Kievit W, den Broeder A a, van der Laar M a, Adang EMM, Fransen J, et al. Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011; 50(7):1320–30. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371999>
 38. Ishaq M, Muhammad JS, Hameed K, Mirza AI. Leflunomide or methotrexate? Comparison of clinical efficacy and safety in low socio-economic rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2011; 21(4):375–80. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21229373>
 39. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2000; 39(6):655–65. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888712>
 40. Feely MG, O'Dell JR. Update on the use of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in the management of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2010; 22(3):316–20. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20190639>
 41. Haraoui B, Pope J. Treatment of early rheumatoid arthritis: concepts in management. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011; 40(5):371–88. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21295822>
 42. Nam JL, Emery P. Is there a place for initial treatment with biological DMARDs in the early phase of RA? *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2013; 27(4):537–54. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315053>
 43. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reum.* 2012; 52(2):135–74.
 44. Miller A V., Ranatunga SKM. Immunotherapies in Rheumatologic Disorders. *Med Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2012; 96(3):475–96. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2012.04.003>
 45. Nanau RM, Neuman MG. Safety of anti-tumor necrosis factor therapies in arthritis patients. *J Pharm Pharm Sci.* 2014; 17(3):324–61.
 46. Callhoff J, Weiß A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2013; 52(12):2127–35. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23946435>
 47. Atzeni F, Benucci M, Salli S, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Puttini P. Different effects of biological drugs in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2013; 12(5):575–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219774>
 48. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission

- in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther* [Internet]. Arthritis Research & Therapy; 2015; 17(181):1–7. Disponível em: <http://arthritis-research.com/content/17/1/181>
49. Andersson MLE, Forslind K, Hafström I. Comparing Five Year Out-Come in Two Cohorts of Patients with Early Rheumatoid Arthritis – A BARFOT Study. *Open Rheumatol J*. 2015; 9:8–15.
 50. Kiely PDW. Biologic efficacy optimization—a step towards personalized medicine: Fig. 1. *Rheumatology* [Internet]. 2015; kev356:1–9. Disponível em: <http://www.rheumatology.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/rheumatology/kev356>
 51. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(October 2004):228–34.
 52. Huizinga TW. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: is the glass half full or half empty? *J Intern Med*. 2015; 277:178–87.
 53. Miossec P. Rheumatoid arthritis: still a chronic disease. *Lancet* [Internet]. 2013; 381(9870):884–886. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332235>
 54. O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010; 69(10):1823–1826. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224904>
 55. Navarro-Millán I, Sattui SE, Curtis JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther* [Internet]. Elsevier; 2013; 35(11):1850–1861.e1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.09.015>
 56. Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Ther* [Internet]. 2013; 35(12):2028–2035. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290736>
 57. Arora A, Mahajan A, Spurden D, Boyd H, Porter D. Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers. *Int J Rheumatol* [Internet]. 2013; 2013:1–9. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3838831&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 58. Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo AJ, Sutton AJ, Scott D. The effectiveness of anti-TNF-alpha therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010; 49:2313–21. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2982750&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 59. Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FBG, Jacobs JWG, Hazes JMW, Luime JJ. Flare Rate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Low Disease Activity or Remission When Tapering or Stopping Synthetic or Biologic DMARD: A

- Systematic Review. *J Rheumatol* [Internet]. 2015; 42(11):1–11. Disponível em: <http://www.jrheum.org/cgi/doi/10.3899/jrheum.141520>
60. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica, Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Lista de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. 2014. Report No.: Versão 2.0.
 61. Besada E. Potential patient benefit of a subcutaneous formulation of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a critical review. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2014; 8:1051–9. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4128846&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 62. McLaughlin M, Ostor's A. Safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(November):429–37.
 63. Khraishi MM. Experience with subcutaneous abatacept for rheumatoid arthritis: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2014; 6:159–68. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4206647&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 64. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014; 73:516–28. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399231>
 65. Hazlewood SG, Barnabe C, Barr SG, Martin L. Abatacept use after failure of multiple biologic agents in patients with severe rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2012; 18(8):416–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23188208>
 66. Schiff M, Keiserman M, Coddig C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008; 67(8):1096–103. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-47949106400&partnerID=tZOtx3y1>
 67. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2014; 8:87–100. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3883598&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 68. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015; 1(1):CD007356. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25603545>
 69. Rossi D, Modena V, Sciascia S, Roccatello D. Rheumatoid arthritis: Biological therapy other than anti-TNF. *Int Immunopharmacol* [Internet]. Elsevier B.V.;

- 2015; 27(2):185–8. Disponível em:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576915001216>
70. Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol* [Internet]. 2015; 27(1):21–9. Disponível em:
<http://www.intimm.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/intimm/dxu081>
 71. Ho L-J, Luo S-F, Lai J-H. Biological effects of interleukin-6: Clinical applications in autoimmune diseases and cancers. *Biochem Pharmacol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015; 97(1):16–26. Disponível em:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295215003251>
 72. Song S-NJ, Yoshizaki K. Tocilizumab for treating rheumatoid arthritis: an evaluation of pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11(November):307–16.
 73. Gabay C, Hasler P, Kyburz D, So A, Villiger P, von Kempis J, et al. Biological agents in monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* [Internet]. EMH Swiss Medical Publishers Ltd.; 2014; 144:w13950. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84899727703&partnerID=tZOtx3y1>
 74. Genovese MC, Bojin S, Biagini IM, Mociran E, Cristei D, Mirea G, et al. Tabalumab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate and naive to biologic therapy: a phase II, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013; 65(4):880–9. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359344>
 75. Genovese MC, Durez P, Richards HB, Supronik J, Dokoupilova E, Mazurov V, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013; 72(6):863–9. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22730366>
 76. Koenders MI, van den Berg WB. Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015; 36(4):189–95. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165614715000206>
 77. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2013; 32(10):1415–24. Disponível em:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3778229&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 78. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE Nº 4.722, de 5 de dezembro de 2014. DOU, dez/2014. Diário Oficial da União; 2014.
 79. Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R. Evidence-Based Medicine: how to practice and teach EBM. 2nd ed. Livingstone C, editor. London; 2000.
 80. Akobeng a K. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child* [Internet]. 2005; 90(April):837–40. Disponível em:
<http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2005.071761>
 81. OCEBM Levels of Evidence Working Group, Durieux N, Pasleau F, Howick J. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Group [Internet]. 2011;1. Disponível em:

- <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
82. Sampaio RF, Mancini M C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter.* 2007; 11:83–9.
 83. Lopes AA. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Rev Ass Med Bras.* 2000; 46(3):285–8.
 84. Wannmacher L, Fuchs FDD. Conduta terapêutica embasada em evidências. *Rev Assoc Med Bras [Internet].* 2000; 46(3):237–41. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000300009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 85. Berwanger O, Suzumura EA, Buehler AM, Oliveira JB. Como Avaliar Criticamente Revisões Sistemáticas e Metanálises? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2007; 19(4):475–80.
 86. Glasziou P, Irwig L, Bain C, Colditz G. *Systematic Reviews in Health Care - A Practical Guide.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001. 1 - 15 p.
 87. Green S. Systematic reviews and meta-analysis. *Singapore Med J [Internet].* 2005 Jun; 46(6):270–3; quiz 274. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15902354>
 88. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg [Internet].* 2010; 8:336–41. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2707599&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 89. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet].* Version 5. Higgins JP, Green S, editors. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: www.cochrane-handbook.org
 90. Riera R, Abreu MM De, Ciconelli RM. Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia. *Rev Bras Reum.* 2006; 46(supl 1):8–11.
 91. Oliveira NS, Oliveira JM De, Bergamaschi DP. Concordância entre avaliadores na seleção de artigos em revisões sistemáticas. *Rev Bras Epidemiol.* 2006; 9(3):309–15.
 92. Halpern SH, Douglas MJ. Jadad scale for reporting randomized controlled trials. *Evidence-based Obstet Anesth.* 2005;Appendix:237–8.
 93. Carvalho APV de, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico Trat [Internet].* 2013; 18(1):38–44. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>
 94. Manchikanti L, Benyamin R, Helm S, Hirsch J a. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: Part 3 Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials. *Pain Physician [Internet].* 2009; 12:35–72. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165297>
 95. Manchikanti L, Hirsch J a, Smith HS. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: Part 2: Randomized controlled trials. *Pain Physician [Internet].* 2008; 11:717–73. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19057624>

96. Jadad A, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds J, Gavaghan D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
97. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2011; 70:1895–904. Disponível em: <http://ard.bmj.com/content/70/11/1895.short> \n <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885875>
98. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gómez-Reino J. Rheumatoid factor and response to TNF antagonists in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Joint Bone Spine [Internet]*. Elsevier Masson SAS; 2014; 81(1):41–50. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X13001048>
99. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept , rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis : Systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2012;43:9–17.
100. Manchikanti L, Datta S, Smith HS, Hirsch J a. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management. part 4: Observational studies. *Pain Physician*. 2009; 12:73–108.
101. Manchikanti L, Datta S, Smith HS, Hirsch J a. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 6. Systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Pain Physician*. 2009; 12:819–50.
102. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Universities of Newcastle, Australia and Ottawa. 2014. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
103. Stroup DF, Berlin J a, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA [Internet]*. 2000; 283:2008–12. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789670>
104. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico [Internet]. 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes_metodologias_estudos_observacionais.pdf
105. Koretz RL. Methods of meta-analysis: an analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care [Internet]*. 2002; 5:467–74. Disponível em: <http://graphics.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCOBCFAIAG00/fs027/ovft/live/gv008/00075197/00075197-200209000-00003.pdf>
106. Leucht S, Kissling W, Davis JM. How to read and understand and use

- systematic reviews and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand*. 2009; 119:443–50.
107. McCluskey A, Lalkhen A. Statistics V: Introduction to clinical trials and systematic reviews. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain*. 2008; 8(4):143–6.
 108. Khoshdel A, Attia J, Carney SL. Basic concepts in meta-analysis: a primer for clinicians. *Int J Clin Pract [Internet]*. 2006; 60(October):1287–94. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1742-1241.2006.01078.x>
 109. Souza TT de. Morbidade E Mortalidade Relacionadas a Medicamentos : Revisão Sistemática E Meta-Análise De Estudos Observacionais. Universidade Federal Do Paraná; 2013.
 110. Borenstein M, Hedges L V, Higgins JPT, Rothstein HR. Meta-Regression. In: *Introduction to Meta-Analysis*. Padstow: John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p. 187–203.
 111. Ioannidis JP a. Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. *J Eval Clin Pract [Internet]*. 2008; 14:951–7. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2753.2008.00986.x>
 112. Baker WL, Michael White C, Cappelleri JC, Kluger J, Coleman CI. Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *Int J Clin Pract [Internet]*. 2009; 63(10):1426–34. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1742-1241.2009.02168.x>
 113. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J*. 2003; 327(7414):557–60.

CAPÍTULO 2: VISÃO GERAL DOS GUIAS DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ARTRITE REUMATOIDE

2.1 CONTEXTO

A necessidade de estabelecer condutas clínicas seguras, eficazes e padronizadas, fomenta continuamente o desenvolvimento de documentos que norteiem as tomadas de decisão em saúde. Existem diversos termos que têm sido usados como sinônimos de guias de prática em saúde, tais como: protocolos, *guidelines*, algoritmo, diretriz, norma técnica, recomendações, entre outros (1).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), um guia é um documento que contém recomendações sobre intervenções em saúde, sejam estas clínicas (como tratamento e diagnóstico, por exemplo), de saúde pública, ou até mesmo de políticas de saúde (2). Por sua vez, de forma menos abrangente que a OMS, o Instituto de Medicina dos Estados Unidos da América (EUA), define os guias como "documentos informativos que incluem recomendações destinadas a aperfeiçoar o cuidado ao paciente, a partir de uma revisão sistemática de evidências e para a avaliação de benefícios e danos de diferentes alternativas terapêuticas na atenção à saúde" (3).

Qualquer processo de inovação em saúde depende das características da inovação, da intenção dos profissionais que farão uso da mesma, e da organização em que será implantada (contexto sócio-político). O estabelecimento de diretrizes é uma forma de inovação frequente, entretanto, sua estruturação, de maneira geral, têm falhado quanto ao seu desenho sistemático. Tais imperfeições, como o pouco embasamento teórico, podem tornar a diretriz ineficaz, e conseqüentemente gerar gasto de tempo e dinheiro (4).

O grupo escocês SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), em seu manual para o desenvolvimento ou atualização de guias de saúde relata diversos itens importantes, tais como: desenvolvimento de revisão sistemática, avaliação dos níveis de evidências das informações, julgamento das recomendações (vantagens, desvantagens, custos, entre outros), revisão por grupo de especialistas e de outros interessados no assunto, publicação, implementação e até o envolvimento do paciente (5).

Sobre a avaliação da qualidade de guias ou diretrizes clínicas, Ribeiro publicou um artigo de revisão em 2010. O autor discorre sobre a importância de homogeneizar com embasamento as ações relativas aos cuidados à saúde. Contudo, relata também crescimento no estabelecimento de diretrizes e protocolos clínicos, sendo alguns destes carentes em avaliações mais rigorosas em efetividade e eficiência, o que reduzem a qualidade dos mesmos. A partir desta questão, Ribeiro lista de forma sumarizada os pontos importantes para o desenvolvimento de diretrizes e protocolos, entre eles, está o estabelecimento de um método de consenso sistemático (como por exemplo, o Método do Grupo Nominal modificado, também chamado de Delphi-modificado). O autor finaliza listando e descrevendo resumidamente os três instrumentos mais recomendados para avaliação da qualidade de diretrizes e protocolos clínicos (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*, um checklist elaborado pela Organização Mundial da Saúde, e outro elaborado pela Agência de Pesquisa e Qualidade no Cuidado à Saúde norte-americana) (6).

Dada a importância dos guias para as tomadas de decisão, neste caso com destaque para as doenças crônicas, deve-se considerar a participação de todos os entes interessados (incluindo usuários e pesquisadores na área de metodologia). Tal consideração é fundamental para a aplicação prática das recomendações propostas, da qualidade da mesma, e do seu impacto positivo sobre os resultados em saúde (1,7).

Por isso, analisar e comparar as metodologias empregadas para o desenvolvimento de guias em Artrite Reumatoide (AR), assim como analisar as recomendações estabelecidas pelos mesmos nas condutas terapêuticas com medicamentos biológicos, pode auxiliar tanto na identificação de questões bem estabelecidas, quanto naquelas que precisam de mais investimentos e pesquisas.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo principal

Avaliar os guias de tratamento com medicamentos biológicos em AR de diferentes instituições nacionais e mundiais.

2.2.2 Objetivos específicos

- Analisar os documentos nacionais referentes às condutas clínicas e medicamentos biológicos disponíveis em AR;
- Destacar os aspectos singulares dos guias internacionais com relação às recomendações de uso de medicamentos biológicos em AR;
- Selecionar as questões pouco estabelecidas nos guias acerca da interrupção do tratamento com medicamentos biológicos.

2.3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada busca na base de dados Medline (Pubmed) utilizando descritores referentes ao tipo de publicações desejadas (guias clínicos) intercalados por operador booleano "OR", associada ao descritor para AR unido através do operador booleano "AND" (esquema no Quadro abaixo).

("Guideline [Publication Type]" OR "Clinical Protocols")	AND	("Arthritis, Rheumatoid")
--	-----	---------------------------

QUADRO 7- DESCRITORES DA BUSCA POR GUIAS DE TRATAMENTO EM AR

FONTE: O autor, 2015

Além disso, foi realizada busca em literatura cinzenta, que compreendeu principalmente sites de órgãos ou sistemas de saúde de diferentes países do mundo (incluindo o site do Ministério da Saúde do Brasil), ou de sociedades de reumatologia. Em ambas as fontes só foram considerados para análise os guias cujos documentos puderam ser acessados na íntegra, e publicados em inglês, espanhol ou português.

A fim de avaliar apenas a informação mais relevante disponível, considerando os guias publicados de janeiro de 2010 a dezembro de 2014, quando mais de um guia da mesma instituição houvesse sido produzido neste período, realizou-se a extração apenas do mais recente (última publicação). Foi estruturada uma planilha para a coleta das informações mais relevantes utilizando o programa Microsoft Excel®, onde foram extraídas e organizadas as informações.

2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.4.1 Guias e Medicamentos Biológicos em AR no Brasil

Em 2011 no Brasil, entrou em vigor a Lei 12.401 que dispôs sobre assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). A mesma definiu Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) como: " documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS."(8).

O PCDT para AR vigente no Brasil está registrado no Anexo único da Portaria N° 710, de 27 de julho de 2013 do Ministério da Saúde, que considera a "necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a AR no Brasil, e de se estabelecerem diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com essa doença". Este documento traz o conceito da doença, critérios para o diagnóstico, critérios de inclusão e exclusão, tratamentos e mecanismos de regulação, controle e avaliação. Para desenvolver tal guia, de forma geral as metodologias utilizadas foram: revisões sistemáticas e buscas por outros estudos (como ensaios clínicos e estudos de coorte), e consulta pública (9).

A estratégia terapêutica definida para o SUS, envolve três etapas. A primeira recomenda que se inicie sempre o tratamento de pacientes com AR com Medicamentos Modificadores de Curso da Doença sintéticos (MMCDs), preferencialmente o metotrexato (MTX) (a não ser em situações específicas de contraindicação). Caso haja falha no tratamento (atividade moderada ou alta da doença após 3 meses em doses plenas), recomenda-se a troca do MMCDs, ou a associação com outro MMCDs. Passados seis meses com pelo menos dois esquemas distintos na primeira etapa, inicia-se a segunda etapa que recomenda a associação de Medicamentos Modificador de Curso da Doença biológico (MMCDb) a um sintético. No caso da necessidade de controle sintomático, podem ser

adicionados em qualquer uma das etapas da estratégia terapêutica citada, os AINE e os glicocorticoides (GC). Estes devem ser empregados nas menores doses pelo tempo mais curto possível (9).

A monoterapia com MMCDb só deve ser realizada caso haja impossibilidade de uso do medicamento sintético. Dentre os MMCDb, deve ser escolhido primeiramente um com ação anti-TNF- α , e dentre eles, averiguar qual seria o mais adequado para o paciente de acordo com os perfis de toxicidade, eventos adversos ou contraindicações. Apenas quando esse tipo de MMCDb falhar é que se inicia a terceira etapa, trocando por outro MMCDb de outra classe (não anti-TNF) (9).

A única situação que se pode recorrer ao uso de um medicamento não anti-TNF como primeiro biológico é em casos de contraindicação absoluta à todos os anti-TNF, quando se lança mão do uso do Abatacepte (ABA) ou Tocilizumabe (TOC). Diante desta situação, o Rituximabe (RIT) por sua vez só deve ser usado se esses dois não anti-TNF não puderem fazer parte da terapia, e sempre associado ao MTX (9).

Considerando as ocasiões de falha na terapia biológica de primeira linha (anti-TNF), se a mesma ocorreu desde o início do tratamento (falha primária), se aconselha trocar por um não anti-TNF. Enquanto que nos casos de falha secundária (paciente iniciou com resposta, mas posteriormente a perdeu), recomenda-se troca por outro anti-TNF ou por outro biológico com diferente mecanismo de ação (9).

Como não existe embasamento teórico suficiente, o protocolo deixou de forma flexível a estratégia de interrupção do tratamento. É sugerido que, após remissão sustentada por mais de seis a 12 meses, pode-se tentar a remoção gradual dos medicamentos na seguinte sequência: primeiro o Anti-Inflamatório Não Esteroide (AINE), depois o GC, e finalmente o MMCDb. O MMCDs deve ser mantido.

Para que o PCDT seja corretamente aplicado, é indispensável que os medicamentos estejam disponíveis. Conforme descrito na lista de medicamentos disponíveis no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) atualizada em abril de 2014, oito medicamentos biológicos estão disponíveis no Brasil, e entre eles, os três em estudo no Capítulo 3 (ABA, RIT e TOC) (QUADRO 8).

Todos os MMCDb oferecidos no SUS pertencem ao grupo 1A, ou seja, são adquiridos e financiados pelo Ministério da Saúde (MS), e armazenados e dispensados aos pacientes pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES) (10).

Situação Clínica (CID-10)	Medicamentos Biológicos	Grupo
M05.0 - Síndrome de Felty M05.3 - Artrite reumatóide com comprometimento de outros órgãos e sistemas M05.8 - Outras artrites reumatóides soro-positivas M06.0 - Artrite reumatóide soro-negativa M06.8 - Outras artrites reumatóides especificadas	Abatacepte 250 mg injetável (por frasco-ampola)	1A
	Adalimumabe 40 mg injetável (por seringa preenchida)	1A
	Certolizumabe pegol 200 mg/mL injetável (por seringa preenchida)	1A
	Etanercepte 25 mg injetável (por frasco-ampola)	1A
	Etanercepte 50 mg injetável (por frasco-ampola ou seringa preenchida)	1A
	Golimumabe 50 mg injetável (por seringa preenchida)	1A
	Infliximabe 10 mg/mL injetável (por frasco-ampola 10 mL)	1A
	Rituximabe 500 mg injetável (por frasco-ampola de 50mL)	1A
	Tocilizumabe 20 mg/mL injetável (por frasco-ampola de 4 mL)	1A

QUADRO 8 - OPÇÕES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS DA LISTA DO CEFAR PARA AR

LEGENDA: CID-10 = Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

Fonte: Adaptado de (10)

No ano de 2000, na Espanha, mesmo ano que o primeiro medicamento biológico foi introduzido no Brasil (Infliximabe - INF), já surgia a preocupação com a segurança com esse grupo de medicamentos novos. Como os ensaios clínicos não são capazes de identificar, por exemplo, eventos de baixa frequência, com o objetivo de complementar os dados de farmacovigilância, foi criado o BIOBADASER (Banco de dados dos agentes biológicos da Sociedade Espanhola de Reumatologia). Posteriormente, a metodologia foi difundida para outros países através da criação da BIOBADAMÉRICA (Registro Pan-americano de Eventos Adversos de terapias biológicas em doenças reumáticas) (11).

A incorporação de novas tecnologias em saúde requer sempre contínuo acompanhamento de eventos decorrentes do uso na população. Sendo assim, o primeiro marco no Brasil da necessidade do registro dos eventos adversos (EA) aos

medicamentos biológicos foi no “I Fórum de Biológicos da SBR” em julho de 2007 (12). Em 2009 a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) assumiu a responsabilidade do projeto intitulado BIOBADABrasil (Registro brasileiro de eventos adversos em terapia biológica nas doenças reumáticas), e selecionou um grupo de investigadores no assunto que fosse independente dos interesses das indústrias farmacêuticas. O projeto nacional envolveu a busca ativa de EA relevantes, e garantindo a confiabilidade dos dados, estabeleceu um grupo controle (indivíduos que não faziam uso de medicamentos biológicos) por meio de uma coorte de pacientes com AR e Espondilite Anquilosante (11).

Alguns dos objetivos iniciais propostos pelo BIOBADABrasil foram: identificação e quantificação dos eventos adversos (inesperados e relevantes), identificação dos fatores de risco para a ocorrência dos EA, avaliação o tempo necessário e dos motivos que levaram à interrupção do tratamento, e avaliação da eficácia dos tratamentos. Para serem acompanhados, os pacientes portadores de qualquer doença reumatológica precisaram cumprir os critérios de seleção (que iniciassem o tratamento com os medicamentos biológicos, ou que estivessem em tratamento com estes ou o tenham suspenso há menos de um ano, que autorizassem o registro de dados, e que tivessem todos os dados para o registro no prontuário), sendo seguidos por tempo indefinido a fim de identificar possíveis EA ocorridos mesmo após a suspensão do tratamento (11).

Cinco centros foram incluídos na Fase I do BIOBADABrasil, e os medicamentos que fizeram parte do acompanhamento na época foram seis (aprovados no Brasil no período): INF, Etanercepte (ETA), Adalimumabe (ADA), RIT, ABA e TOC. As principais variáveis definidas foram EA relevante, tempo de tratamento e frequência de EA. Foi estabelecido compromisso de publicação de relatório anual. O financiamento do BIOBADABrasil seria feito pela SBR e esta contaria com o apoio de um “*pool*” de indústrias farmacêuticas (11). Ao longo dos seis anos de BIOBADABrasil, houve um incremento significativo no número de centros participantes, e consequentemente um aumento do número de pacientes monitorados, assim como foram incluídos mais dois MMCDb (Golimumabe - GOL e Certulizumabe - CER) que não estavam disponíveis até então.

Algumas modificações relevantes foram feitas no BIOBADABrasil em dezembro de 2012. O estudo passou a ser prospectivo, ou seja, os pacientes participantes deveriam iniciar o tratamento com medicamentos biológicos ou controle. Esta medida foi tomada para melhorar a qualidade dos dados. Outra modificação foi o fato do grupo controle poder comportar, além de pacientes com AR ou Espondilite Anquilosante, também portadores de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) (13).

O estudo observacional promovido pela BIOBADABrasil tem como finalidade garantir, baseado em condições reais, o fornecimento de informações de segurança e eficácia dos medicamentos biológicos, além de promover o uso racional dos mesmos pelos pacientes com doenças reumáticas (14). Em prol das questões acima mencionadas, são divulgados relatórios anuais (12,13,15–18), cujos dados foram parcialmente selecionados para a montagem das TABELAS 1 e 2.

TABELA 1 - COMPILAÇÃO DE INFORMAÇÕES GERAIS DOS RELATÓRIOS ANUAIS DA BIOBADABRASIL (2009 A 2014)

Ano do Relatório	Nº de centros	Nº de pacientes	Pacientes com AR (%)	Pacientes por medicamento (%)								
				C	I	Ad	E	R	T	Ab	G	Ce
2009	18	850	71	24,27	33,33	21,15	13,13	3,44	0	4,69	0	0
2010	26	1294	69	23,76	29,67	21,15	15,73	3,85	2,20	3,64	0	0
2011	35	2594	65	20,25	31,33	21,06	17,55	4,39	2,53	2,89	0	0
2012	36	2877	65	19,54	30,23	21,88	17,86	4,84	2,76	2,88	0	0
2013	31	2408	64	18,52	25,33	25,26	20,72	5,14	3,00	1,77	0,23	0,03
2014	31	2464	63	17,71	24,78	25,03	20,67	5,21	3,61	2,04	0,66	0,28

LEGENDA: Nº = número; AR = Artrite Reumatoide; C = controle; I = infliximabe; Ad = Adalimumabe; E = etanercepte; R = rituximabe; T = tocilizumabe; Ab = abatacepte; G = golimumabe; Ce = certolizumabe

FONTE: O autor (2015)

TABELA 2 - COMPILAÇÃO DE INFORMAÇÕES RELACIONADAS À INTERRUPÇÕES DE TRATAMENTOS NOS RELATÓRIOS ANUAIS DA BIOBADABRASIL (2009 A 2014)

Ano do Relatório	Nº total de suspensões	Motivo da suspensão (%)						
		I/PE	EA	O	Gr	M	R	D
2009	160	55,63	35,00	7,50	0,63	0,63	0,63	-
2010	242	52,48	36,78	8,68	0,41	0,41	1,24	-
2011	687	49,49	35,66	10,33	1,31	1,16	1,60	0,44
2012	885	50,28	32,43	11,30	1,81	1,58	2,15	0,45
2013	871	48,34	27,67	16,19	2,18	2,07	2,87	0,69
2014	1034	49,52	26,98	15,38	1,93	2,13	3,29	0,77

LEGENDA: Nº = número; I/PE = Ineficiência ou perda de efetividade; EA = eventos adversos; O = outro; Gr = gravidez; M = morte; R = remissão; D = desconhecido.

FONTE: O autor (2015)

A partir dos dados da TABELA 1 é possível constatar o crescente número de centros participantes, e posterior manutenção nos dois últimos anos. Ocorreu aumento do número de pacientes em uso de medicamentos biológicos, com exceção ao ano de 2013. Tal fato ocorreu devido a exclusão de pacientes que não atendiam mais aos novos critérios de inclusão. A AR em todo período do BIOBADABrasil até então, foi identificada como doença com maior proporção nos pacientes recrutados, e dentre os medicamentos biológicos, o INF foi o mais utilizado no período, entretanto o ADA e o ETA também merecem destaque. A proporção de pacientes que faz uso de biológicos não anti-TNF é extremamente inferior, e mostrou pouco crescimento nos últimos anos. Como foi abordado, este fato pode estar associado às recomendações do PCDT sobre a escolha do medicamento biológico.

Foi possível verificar (TABELA 1) que ocorreu uma redução na porcentagem de pacientes em uso de INF de 2009 a 2014. São plausíveis como justificativas para tal fato: o incremento na proporção de pacientes que fizeram uso tanto de outros MMCDb anti-TNF (ADA e ETA), assim como MMCDb não anti-TNF (TOC e RIT), e ainda, pela disponibilização de outros dois biológicos a partir de 2013 (CER e GOL).

Embora o número de pacientes em uso desse tipo de terapia tenha aumentado ao longo dos anos, o crescimento do número de interrupções atingiu valores altos, ultrapassando 1000 casos em 2014 (TABELA 2). O principal motivo responsável pela suspensão do tratamento com medicamentos biológicos no Brasil nos últimos 6 anos foi a ineficiência ou perda de efetividade, seguida dos eventos adversos. É interessante observar também que o número de interrupções de tratamento por remissão da doença passou de 1 paciente em 2009 (0,63% dos casos) para 34 (3,29% dos casos) em 2014.

Como as informações encontradas pelo BIOBADABrasil mostram a evolução do cenário nacional no uso de medicamentos biológicos, seus relatórios e publicações poderiam ser utilizadas como referências para nortear as futuras atualizações do PCDT em AR. Aliar os conhecimentos científicos aos da prática clínica é uma estratégia para sustentação da melhor evidência em saúde disponível.

No Brasil, além do PCDT do MS, existe um outro guia para o tratamento da AR que aborda também os medicamentos biológicos que é o Consenso publicado em 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). A metodologia empregada para desenvolver este documento foi revisão de literatura e sucessivas reuniões de consenso de especialistas (médicos reumatologistas) como resumido no QUADRO 9. Além disso, descreve que no Brasil os biológicos de primeira escolha fazem parte do grupo dos anti-TNF. Contudo, simultaneamente, deixa à critério do médico prescritor avaliar a necessidade de introduzir como primeira linha de biológico o ABA ou o TOC. O RIT também é colocado como opção clínica, entretanto com a ressalva de que deve ser evitado, utilizado apenas em casos específicos de pacientes, como por exemplo aqueles portadores de linfoma (19).

Ao comparar os dois guias disponíveis nacionalmente podemos constatar diversas diferenças. Inicialmente a questão da metodologia adotada foi distinta, o PCDT fez uso de revisão sistemática, além de contar com outros tipos de estudos. Enquanto que o Consenso da SBR recorreu à revisão de literatura, mencionando entre as bases de dados consultadas a Medline e a Pubmed como se fossem distintas. Por sua vez, a SBR estabeleceu reuniões de consenso de especialistas, enquanto que para o desenvolvimento do PCDT foi utilizada a consulta pública. Portanto, é notório o fato da metodologia adotada pelo PCDT agregar maior

robustez das evidências deste guia, tanto por permitir participação de outros entes interessados (além de médicos reumatologistas) e também por garantir uma busca mais abrangente e menos enviesada.

2.4.2 Guias de tratamento da AR no mundo

Após a pesquisa realizada conforme descrito anteriormente, puderam ser identificados um total de 13 publicações de três continentes, mas sobretudo da Europa e América. Os países cujos guias foram analisados na íntegra foram: Brasil (2, como já descrito), EUA, Inglaterra, Alemanha, Argentina, Canadá, Chile, China, Escócia, Espanha, México e Portugal. Além destas, foi encontrada a publicação das recomendações europeias do grupo EULAR (European League against Rheumatism). Todas tiveram as informações relativas à metodologia de desenvolvimento e questões relacionadas ao tratamento com medicamentos biológicos (com destaque para aquelas relativas à interrupções e trocas dos medicamentos em estudo) extraídas (QUADRO 9).

É possível verificar que a metodologia utilizada pela maioria das publicações envolveu a revisão da literatura ou uso de revisões sistemáticas aliada a consenso de grupo de especialistas (prioritariamente compostos por médicos reumatologistas). O início da terapia biológica é amplamente recomendado após falha com duas estratégias de MMCDs, ou na falta de resposta de um MMCDs juntamente com fatores de pior prognóstico do paciente.

Em relação à troca de terapia após ineficácia do tratamento, a maioria dos protocolos aconselha uso de biológicos anti-TNF como primeira escolha após falha com MMCDs. Apenas falha com anti-TNF justificaria o uso de biológicos com outros mecanismos de ação. Além disso, o período de tempo para uma possível troca de biológico varia, de acordo com a publicação, de 3 meses (como na recomendação americana) a 6 meses (como no PCDT), e poucas consideram o aspecto custo como relevante para a escolha do tratamento (como a da Inglaterra).

Não é unânime a escolha do primeiro biológico (anti-TNF ou biológico com outro mecanismo de ação), e após falha do primeiro biológico, apenas a recomendação europeia traz uma opção de um medicamento novo não biológico, o Tofacitinibe. Alguns países ainda consideram o uso de um segundo anti-TNF após a falha do primeiro, mas publicações mais recentes admitem a opção de biológicos com outros mecanismos de ação.

Órgão - País	Ano	Metodologia	Requisito para iniciar med. biológico	1ª opção de biológico	Situações que requerem troca de biológico	2ª opção de biológico	3ª opção de biológico	Remissão outras interrupções
Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) - Brasil (19)	2012	Revisão da literatura (Medline, Scielo, Pubmed e Embase) Reunião de especialistas com múltiplas rodadas	Falha com 2 esquemas de MMCDs (pelo menos uma combinação) ou 1 falha com MMCDs em doença com combinação de sinais de pior prognóstico ou com contraindicação de MMCDs. ICAD moderada a alta (SDAI, CDAI, DAS28)	anti-TNF (1ª opção), TOC, ABA	Falha após 3 a 6 meses	Á critério médico		
Ministério da Saúde (MS) - Brasil (9)	2013	Revisões sistemáticas, ECR e estudos epidemiológicos (Medline/Pubmed, Embase, Cochrane, UpToDate e busca adicional) Consulta Pública	Falha com 2 esquemas de MMCDs por pelo menos 6 meses ou com contraindicação de MMCDs. ICAD moderada ou alta (SDAI, CDAI, DAS28)	anti-TNF (1ª opção), TOC ou ABA (contraindicação anti-TNF), RIT (contraindicação a todos os demais)	Falha após 6 meses (exceto CER, 3 meses). ICAD moderada ou alta (SDAI, CDAI, DAS28)	Falha secundária a anti-TNF (segundo anti-TNF preferencialmente GOL, ABA, RIT ou TOC), e falha primária a anti-TNF (ABA, TOC ou RIT)		Orientado cautela e critério médico.
European League Against Rheumatism (EULAR) - Europa (20)	2013	Revisões sistemáticas e re-avaliação das recomendações da EULAR de 2010 Representação internacional de: pacientes, reumatologistas, infectologista, economista da saúde. Votação de recomendações (maioria 70%)	Falha com 1 estratégia MMCDs em pacientes com fatores de pior prognóstico, ou pacientes com resposta insuficiente a MTX e/ou MMCDs	anti-TNF, ABA, TOC, ou RIT (só em caso de linfoma ou doença demielinizante)	Falha após 3 (se não houver melhora alguma nos anti-TNF) e 6 meses	anti-TNF, ABA, TOC, RIT ou Tofacitinibe	anti-TNF, ABA, TOC, RIT ou Tofacitinibe	Permanece o paradigma, necessidade de mais informações.

QUADRO 9 – INFORMAÇÕES DE GUIDELINES/PROTOCOLOS/RECOMENDAÇÕES MUNDIAIS PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EM AR

FONTE: O autor (2015) (continua)

Órgão - País	Ano	Metodologia	Requisito para iniciar med. biológico	1ª opção de biológico	Situações que requerem troca de biológico	2ª opção de biológico	3ª opção de biológico	Remissão outras interrupções
American College of Rheumatology (ACR) - EUA (21)	2012	Recomendações da ACR de 2008, ensaios clínicos, estudos quase-experimentais, coortes (prospectivas e retrospectivas) e caso-controle (Pubmed). Revisões sistemáticas (revisões sistemáticas e overviews. Busca manual. Representação internacional de: reumatologistas, pacientes, e metodologistas com expertise em tratamento da AR e SBE	AR inicial: Presença de pelo menos um fator de pior prognóstico e após 3 meses de uso de MTX ou combinação de MMCDs	anti-TNF (ADA, CER, ETA, INF ou GOL), ABA ou RIT	Falha após 3 meses. Atividade da doença alta ou moderada.			
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Inglaterra (22)	2013		Falha com 2 MMCDs incluindo o MTX (a menos que este seja contraindicado) após 6 meses, DAS28>5,1	anti-TNF (ADA, ETA ou INF) priorizando o tratamento menos custoso , CER, GOL, ABA, TOC	Não trocar/suspender se tiver resposta adequada (aumento do DAS28>=1,2) em 6 meses	RIT; ADA, ETA, INF ou ABA (quando não puder usar RIT); GOL, TOC (quando não puder usar RIT ou quando RIT não respondeu)		Faltam informações.
The German Society of Rheumatology - Alemanha (23)	2014	Atualização da revisão sistemática da EULAR (Medline, Cochrane e Embase) Grupos de trabalho (reumatologistas vinculados à universidades e pacientes), técnica Delphi "informal"	Falha com 3 esquemas com não biológicos ou 2 esquemas se os fatores de prognóstico ruins	ABA, ADA, CER, ETA, GOL, INF, TOC	Falha após pelo menos 3 meses até 6 meses	anti-TNF, ABA, RIT (histórico de câncer ou tuberculose), TOC (principalmente em casos de contraindicação à MTX), RIT.	Após segunda falha com anti-TNF, usar biológico de outra classe	Se a remissão for atingida (DAS<1,6 por ≥ 6 meses) e continuada após retirada dos glicocorticóides, o medicamento biológico pode ser lentamente reduzido pelo aumento do intervalo ou redução das doses.

QUADRO 9 – INFORMAÇÕES DE GUIDELINES/PROTOCOLOS/RECOMENDAÇÕES MUNDIAIS PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EM AR

FONTE: O autor (2015) (continuação)

Órgão - País	Ano	Metodologia	Requisito para iniciar med. biológico	1ª opção de biológico	Situações que requerem troca de biológico	2ª opção de biológico	3ª opção de biológico	Remissão outras interrupções
Sociedad Argentina de Reumatología - Argentina (24)	2013	Revisão da literatura (Pubmed, Web of Knowledge, Cochrane)	Falha ou com MTX na dose máxima (25mg/semana), ou na combinação de MTX com MMCDs, ou ainda intolerância aos mesmos.	ETA, INF, ADA, CER, GOL	Falha após pelo menos 3 meses até 6 meses. Mudança do DAS 28 < 1,2	RIT (em caso de AR ativa com resposta inadequada a 1 ou mais anti-TNF), ABA ou TOC (resposta inadequada a anti-TNF)		Não se recomenda suspensão de biológicos mesmo após a remissão.
Canadian Rheumatology Association - Canadá (25)	2012	Revisão sistemática (<i>guidelines</i> , coortes e ensaios clínicos controlados e randomizados disponíveis nas bases Medline, Embase, e CINAHL e na literatura cinzenta) Técnica Delphi modificada para médicos especialistas ou não em AR, pesquisadores, e pacientes	Falha com 2 esquemas de MMCDs (pelo menos uma combinação) após 3 meses com a dose correta ou em casos de contraindicação à MMCDs, alta atividade da doença, ou fatores de prognóstico ruins, pode ser iniciado após apenas uma ou nenhuma falha com MMCDs	anti-TNF associado à MTX ou ABA ou RIT ou TOC	Falha após pelo menos 3 meses até 6 meses	segundo anti-TNF	ABA ou RIT ou TOC	Em remissão sustentada (não definida) após retirada de AINE e corticóides, pode ser reduzir o biológico com cautela, monitorização e após decisão compartilhada entre médico e paciente. Caso ocorra recaída, a terapia deve ser reiniciada.
Ministerio de Salud - Chile (26)	2013	Revisão da literatura (meta-análises, revisões sistemáticas de procedimentos diagnósticos e tratamentos da AR, e <i>guidelines</i>) Reuniões de consenso não estruturadas com especialistas em reumatologia que fossem representantes de sociedades científicas.	Falha com dois ou mais MMCDs (um deles deve ser MTX ou leflunomida).	anti-TNF (INF, ETA, ADA) ou ANA				

QUADRO 9 – INFORMAÇÕES DE GUIDELINES/PROTOCOLOS/RECOMENDAÇÕES MUNDIAIS PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EM AR

FONTE: O autor (2015) (*continuação*)

Órgão - País	Ano	Metodologia	Requisito para iniciar med. biológico	1ª opção de biológico	Situações que requerem troca de biológico	2ª opção de biológico	3ª opção de biológico	Remissão outras interrupções
Hong Kong Society of Rheumatology - China (27)	2011	Baseado nas recomendações da EULAR	DAS28≥2,6	A escolha depende das preferências do paciente e do médico, da viabilidade de financiamento, e da história médica. Uso pode ser considerado em pacientes doença grave e fatores de prognóstico ruins.	16 semanas. Não redução de 1.2 pontos do DAS28, ou valor do DAS28>5,1	outro anti-TNF, TOC, ABA, ou RIT(sem evidência de eficácia em pacientes soronegativos)		
Sociedade Portuguesa de Reumatologia - Portugal (28)	2011	Modelo de avaliação dos desfechos de pacientes do país, busca por evidências recentes e recomendações internacionais	Falha ou com MTX na dose (20mg/semana), ou na combinação de MMCDs, ou ainda intolerância aos mesmos por 3 meses.	Anti-TNF (ADA, CER, ETA, GOL, INF) ou ANA ou ABA ou TOC	Falha após 3 meses. Mudança do DAS 28 < 1,2	outro anti-TNF, TOC, ABA, ou RIT		Remissão por pelo menos 12 meses , pode ser considerada a retirada do biológico ou espaçando as doses ou diminuindo-as.
Colégio Mexicano de Reumatologia – México	2014	Painel com especialistas, profissionais de saúde e pacientes. Revisão sistemática	Falha à MTX e DAS28 > 5,1.	Anti-TNF (ADA, CER, ETA, GOL, INF), ou ABA	Falha após 6 meses, possibilidade de decisão médica.	outro anti-TNF, TOC, ABA, ou RIT (este com falha à pelo menos 1 anti-TNF)	TOC, ABA, ou RIT	Em caso de cirurgia avaliar as particularidades do paciente, meia vida dos biológicos para tentar retirada.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Escócia (29)	2011	Atualização da versão anterior. Busca por dados clínicos e científicos.	Falha com pelo menos 1 estratégia MMCDs.	Anti-TNF (ADA, CER, ETA,NF), ANA, TOC, ABA, RIT				

Legenda: AR (Artrite Reumatóide), MTX (metotrexato), MMCDs (medicamento modificador do curso da doença sintético), Obrigatório/Mandatário, [Recomendação/Sugestão](#), [Situações especiais](#).

QUADRO 9 - INFORMAÇÕES DE GUIDELINES/PROTOCOOS/RECOMENDAÇÕES MUNDIAIS PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EM AR

FONTE: O autor (2015) *(continuação e conclusão)*

Em decorrência da representatividade e impacto mundiais dos guias Norte-Americano, Europeu e Inglês, a seguir foram destacados alguns aspectos relevantes de cada um deles.

Recomendações EULAR 2013

Em 2013 a EULAR atualizou suas recomendações para o manejo do tratamento da AR com MMCD sintéticos e biológicos de 2010. A metodologia utilizada envolveu a revisão sistemática, especialmente a mais recente, além do estabelecimento de consenso por um grupo de especialistas (reumatologistas, infectologistas, economistas em saúde), membros da EULAR e também pacientes. Foram estruturados três princípios gerais do tratamento em AR: o tratamento de pacientes com AR deve ter como intuito o melhor cuidado e deve ser baseado em uma decisão compartilhada entre o paciente e o reumatologista; os reumatologistas são os especialistas que devem realizar o cuidado primário dos pacientes com AR; e fatores individuais, sociais e custos médicos devem ser considerados no manejo do tratamento pelos reumatologistas (20,30).

O grupo europeu utiliza a mesma classificação de medicamentos em AR já mencionada anteriormente. Contudo, diferencia os MMCDs em: MMCD sintéticos convencionais (como MTX, sulfassalazina, leflunomida, entre outros) e MMCDs com alvo determinado (medicamentos mais recentes, como o Tofacitinibe). O documento produziu 14 recomendações (QUADRO 10), cujos itens de 8 a 12 envolvem diretamente o uso de MMCDb.

Nº	Recomendações	NE	GR
1	Terapia com MMCD sintéticos devem ser iniciados assim que o diagnóstico for feito	1a	A
2	O tratamento deve objetivar a remissão ou diminuição da atividade da doença em todos os pacientes	1a	A
3	O monitoramento deve ser frequente durante a atividade da doença (a cada 1-3 meses); se não houver melhoria por no máximo 3 meses depois do início do tratamento ou se o objetivo não foi alcançado em 6 meses, a terapia deve ser ajustada	2b	B
4	MTX deve ser parte da primeira estratégia de tratamento em pacientes com AR ativa	1a	A
5	Nos casos de contraindicação ao MTX (ou intolerância precoce), sulfassalazina ou leflunomida devem ser considerados como parte da (primeira) estratégia de tratamento	1a	A
6	Em pacientes que nunca utilizaram MMCD, independente da adição de GC, a monoterapia ou as associações MMCD sintéticos convencionais devem ser usadas	1a	A
7	Baixas doses de GC devem ser consideradas como parte da estratégia de tratamento inicial (em associação com um ou mais MMCD sintéticos convencionais), por até 6 meses, mas devem ser reduzidos assim que clinicamente viável	1a	A
8	Se o objetivo do tratamento não for alcançado com a primeira estratégia de MMCD, na ausência ou insuficiência de fatores de prognóstico, deve ser considerada troca do MMCD sintético; e no caso da presença de fatores de prognóstico ruins, pode ser considerada a adição de MMCD biológico	5	D
9	Pacientes que respondem insuficientemente ao MTX e /ou a outra MMCD sintéticos, com ou sem GC, MMCD biológicos, deve ser feito ajuste com o MTX	1b	A
10	Se houver falha do primeiro MMCD biológico, o paciente deve ser tratado com um segundo MMCD biológico; se inicialmente foi utilizado um anti-TNF e houve falha, pode ser introduzido ou outro anti-TNF ou um MMCD biológico de outra classe	1a	A
11	Tofacitinibe pode ser considerado após falha com MMCD biológico	1b* 5**	A* D**
12	Se o paciente estiver em uma remissão persistente após redução de GC, pode se considerar a remoção de MMCD biológico, especialmente se o tratamento envolver associação com MMCD sintético	2b	B
13	Nos casos de remissão sustentada por longos períodos de tempo, redução cautelosa da dose de MMCD sintético pode ser considerada, como uma decisão compartilhada entre médico e paciente	4	C
14	Quando a terapia precisa de ajuste, fatores além dos relacionados à atividade da doença, como a progressão do dano estrutural, comorbidades e aspectos de segurança, devem ser levados em consideração	3b	C

QUADRO 10 - RECOMENDAÇÕES PARA O MANEJO DA AR – EULAR 2013

LEGENDA: NE = Nível de evidência; GR = Grau de recomendação; * valores baseados em evidências; ** valores baseados no consenso de especialistas

FONTE: Traduzido e adaptado de Smolen *et al*, 2014 (20)

A recomendação do item 8 obteve os piores valores de NE e de GR, e o trabalho discutiu justamente o fato da escassez de publicações que embasem quando seria o melhor momento para iniciar o tratamento com MMCDb, o que é uma condição que de fato gera melhores e persistentes desfechos mesmo após a retirada desta classe. Outra consideração importante, corresponde ao item 10, onde após a primeira falha de um MMCDb, outro de mesma classe (anti-TNF- α) ou de outras classes (ABA, TOC, e, em certas circunstâncias o RIT) podem ser considerados, com exceção ao Anakinra (ANA). Este último foi relatado como o único que não apresentou similaridade na efetividade (20).

O uso do RIT é recomendado quando ocorre resposta insuficiente à anti-TNF. Entretanto, em situações especiais como histórico de linfoma ou tuberculose latente ou morador de zona endêmica de tuberculose, pode ser realizada a terapia de primeira escolha com RIT. O TOC apresenta a possibilidade (por garantir eficácia comparável) de uso em monoterapia, quando o paciente não puder fazer uso de MMCDs (20).

De forma inovadora, dois tópicos merecem destaque neste guia: inserção de um medicamento da classe dos sintéticos com alvo definido (Tofacitinibe) como alternativa após falha com pelo menos um, mas preferencialmente dois MMCDb; e acrescentou também a possibilidade de uso de medicamentos biossimilares aos biológicos de referência. Todavia o paradigma da manutenção da remissão em pacientes que interrompem tratamentos com MMCDb permanece como uma perspectiva futura (20).

Protocolo dos Estados Unidos da América – ACR 2012

A ACR atualizou as recomendações de 2008 sobre o uso de medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMD) e agentes biológicos em AR em 2012. A classificação utilizada para os medicamentos é um pouco diferente das já mencionadas, podendo ser resumida em: MARMD (como o MTX, e os chamados MARMD não MTX, como hidroxiquina, leflunomida, minociclina e

sulfassalazina); e os agentes biológicos, que são subclassificados em biológicos anti-TNF- α (ADA, CER, ETA, INF, e GOL) e biológicos não anti-TNF- α (ABA, RIT e TOC) (21).

As recomendações desse documento foram listadas nas quatro sessões seguintes: 1. Indicações para trocas de MARMD e de agentes biológicos são distintas entre pacientes com AR recente (menos de 6 meses de duração) e AR estabelecida (mais de 6 meses de duração ou de acordo com a classificação ACR 1987); 2. O uso de agentes biológicos em pacientes com hepatite, câncer, ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC), tem seu uso qualificado para tais condições; 3. Triagem para tuberculose (TB) em pacientes que iniciam ou que já estão em tratamento com agentes biológicos; 4. Vacinação tanto nos pacientes que iniciam quanto nos em uso de MARMD ou agentes biológicos como parte do tratamento (21).

Segundo a publicação, para pacientes com AR recente, com baixa atividade de doença ou com atividade moderada sem prognóstico ruim devem iniciar com monoterapia de MARMD, já os pacientes com atividade moderada e com prognóstico ruim recomenda-se a utilização de associação de MARMD (dois ou três). Diferentemente, os pacientes com alta atividade da doença e sem prognóstico ruim devem recorrer a monoterapia com MARMD ou hidroxicloroquina e MTX, já os pacientes com alta atividade de doença e prognóstico ruim podem usar um agente biológico anti-TNF- α com ou sem MTX, ou associação de MARMD (dois ou três) (21).

No caso da AR já estabelecida, se o paciente apresentar baixa atividade da doença sem prognóstico ruim, é indicada monoterapia de MARMD, e se houver falha, é adicionando um segundo MARMD (MTX ou hidroxicloroquina ou leflunomida), e se ainda assim houver falha é possível optar por uma nova adição ou troca por um agente biológico anti-TNF. Se após esse novo tratamento ocorrer um evento adverso não grave ou falha, pode ser realizada a troca por outro anti-TNF ou por um agente biológico de outra classe. No caso de desenvolvimento de evento adverso grave, a troca deve ser por um agente biológico não anti-TNF (21).

Para os pacientes com baixa atividade da doença com prognóstico ruim, ou atividade de doença moderada ou alta, o tratamento deve ser iniciado com MTX em monoterapia ou em associação com MARMD. Na ocorrência de falha, é possível adicionar ou trocar o MARMD, ou adicionar ou trocar por um anti-TNF, ou ainda adicionar ou trocar por ABA ou RIT (21).

O tempo de uso de medicamento anti-TNF necessário para se realizar troca de biológico por falha terapêutica é de três meses, enquanto que para os não anti-TNF é de 6 meses. É recomendado pela ACR o uso de RIT no caso de pacientes com tumores malignos nos últimos cinco anos ou tratados para câncer de pele não melanoma também nos últimos 5 anos (21).

Protocolo Inglês – NICE

Em agosto de 2013 ocorreu a mais recente atualização do *guideline* de Artrite Reumatoide do órgão inglês National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Segundo este protocolo, o cuidado deve ser centrado no paciente, e as decisões devem ser compartilhadas entre os profissionais de saúde e o paciente. O manejo farmacológico da AR pode utilizar os grupos de medicamentos: MMCD (sintéticos), GC, medicamentos biológicos e medicamentos para controle dos sintomas (inibidores seletivos de ciclooxigenase 2, analgésicos, e AINE) (22).

Com relação aos medicamentos biológicos, o RIT deve ser utilizado em associação com MTX no caso de atividade da doença, ou no caso de resposta inadequada ou intolerância a MMCDs, incluindo tratamento prévio com pelo menos um anti-TNF- α . O tratamento com RIT e MTX deve ser continuado se obtiver resposta satisfatória, e o monitoramento deve ser semestral. No caso do ADA, ETA e INF, para que sejam iniciados a AR deve estar ativa e não terem sido obtidos desfechos satisfatórios com dois MMCDs. Tais medicamentos anti-TNF- α devem ser utilizados em associação com o MTX sempre que possível, e a resposta acompanhada a cada seis meses, e se neste intervalo não houver resposta, o medicamento biológico deve ser removido. O *guideline* recomenda que na escolha

entre os anti-TNF- α deve se dar preferência ao que gerar menor custo (considerando as doses e o número de doses para cada paciente) (22).

O ABA não é recomendado pela NICE para o tratamento da AR, e se o paciente estiver fazendo uso deste medicamento com tal propósito, o uso deve ser interrompido. Segundo o grupo, tal impedimento no uso foi colocado pelo fato do ABA não apresentar resultados de custo-efetividade comparável a outras alternativas de MMCDb (22). O TOC por sua vez é uma alternativa para os pacientes não respondedores aos anti-TNF e ao RIT, e também é uma escolha quando se carece de monoterapia com medicamento biológico (22).

2.5 CONCLUSÃO

O cenário nacional do uso de medicamentos biológicos está relativamente próximo aos demais guias mundiais avaliados. Também foi verificado que o monitoramento do uso de biológicos pelo BIOBADABrasil compila informações extremamente relevantes, as quais devem embasar condutas futuras, por exemplo, na atualização do PCDT em AR.

É bastante frequente tanto no Brasil quanto nos outros países, a indicação de anti-TNF como primeira linha de biológicos. Após a falha com tais medicamentos, a segunda escolha apresenta maior variabilidade entre os guias consultados. Mesmo assim, é comum o uso de terapias com ABA, RIT e TOC em situações peculiares como falhas prévias e condições clínicas que inviabilizam outras alternativas terapêuticas.

Merece destaque as recomendações da EULAR, que, de forma pioneira, insere o Tofacitinibe como alternativa à falha de medicamentos biológicos e também por trazer evidências no campo do uso de medicamentos biossimilares. É plausível imaginar que em virtude da introdução dessa nova classe de medicamentos, bem como da fabricação de biossimilares, os guias nacionais e internacionais sofrerão atualizações em breve.

De maneira geral, as orientações sobre a remoção de biológicos em paciente com remissão sustentada ainda são escassas. O que existe de sugestão nos guias é o aconselhamento de cautela no momento de interrompê-lo, destacando o monitoramento da atividade da doença. Entretanto quase não foram encontradas informações sobre a forma como se deve interromper a terapia e observam-se diferenças nos tempos que o paciente precisa permanecer em remissão ou baixa atividade da doença, para então tentar a remoção do medicamento.

Assim, grande parte dos guias dos países pesquisados não foram capazes de realizar uma abordagem com plenitude para as situações avaliadas. A dificuldade em estabelecer estratégias de troca e suspensão de medicamentos biológicos pode, pelo menos em parte, ser oriunda do tipo de informação usada para o

estabelecimento desses documentos. De forma geral os protocolos/recomendações são baseados em revisões sistemáticas de ensaios clínicos, e a duração e a maneira como tais estudos são realizados não permitem maiores esclarecimentos sobre as questões em estudo.

A necessidade contínua de informações baseadas em evidências capazes de estabelecer condutas seguras na prática clínica com biológicos em AR é notória. Os guias da EULAR e da NICE, inclusive, colocam como agenda futura a busca por melhores estratégias de descontinuação de biológicos. Assim, é evidente, tanto nos consultórios de reumatologistas quanto à nível governamental, o interesse crescente no estudo da interrupção segura dessas terapias.

REFERÊNCIAS

1. Legido-Quigley H, Panteli D, Brusamento S, Knai C, Saliba V, Turk E, et al. Clinical guidelines in the European Union: Mapping the regulatory basis, development, quality control, implementation and evaluation across member states. *Health Policy (New York)* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2012;107(2-3):146–56. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2012.08.004>
2. WHO. WHO Handbook for Guideline development. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2002;17:3–4. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf
3. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust [Internet]. Washington: The National Academies Press; 2011. 3-4 p. Disponível em: [http://www.iom.edu/~media/Files/Report Files/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust/Clinical Practice Guidelines 2011 Report Brief.pdf](http://www.iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust/Clinical%20Practice%20Guidelines%202011%20Report%20Brief.pdf)
4. Fleuren M, Wiefferink K, Paulussen T. Determinants of innovation within health care organizations: literature review and Delphi study. *Int J Qual Heal Care* [Internet]. 2004;16(2):107–23. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051705>
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developer's handbook. *Scottish Intercollegiate Guidel Netw* [Internet]. 2011; (October):1–21. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
6. Ribeiro RC. Diretrizes clínicas : como avaliar a qualidade? *Rev Bras Clin Med*. 2010; 8(4):350–5.
7. Knai C, Brusamento S, Legido-Quigley H, Saliba V, Panteli D, Turk E, et al. Systematic review of the methodological quality of clinical guideline development for the management of chronic disease in Europe. *Health Policy (New York)*. 2012; 107:157–67.
8. Brasil. Lei N° 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei n° 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*; 2011.
9. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA N° 710 , DE 27 DE JUNHO DE 2013 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. [Internet]. *Diário Oficial da União* 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0710_27_06_2013.html
10. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica CG do CE da A. Lista de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. 2014. Report No.: Versão 2.0.
11. BIOBADABrasil. Protocolo Versão 1.1 - Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas. 2009. Report No.: Versão 1.1.
12. Tilton DC, Hayata AL, Carvalho HM, Silveira IG, Miranda JR, Rezende LS, et

- al. Relatório de 31/12/2009 - Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas - BIOBADABrasil. 2009.
13. Tilton DC, Ranzolin A, Hayata AL, Duarte A, Brenol C, Pinheiro GC, et al. Relatório de 31/12/2013 - Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas BIOBADABrasil. 2013.
14. BIOBADABrasil. Manual 2.1 - Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas - BIOBADABrasil. 2009. Report No.: Versão 2.1.
15. Tilton DC, Hayata AL, Duarte A, Carvalho HM, Silveira IG, Miranda JR, et al. Relatório de 30/06/2010 - Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas - BIOBADABrasil. 2010.
16. Tilton DC, Ranzolin A, Hayata AL, Duarte A, Carvalho HM, Silveira IG, et al. Relatório de 31/12/2011 - Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas - BIOBADABrasil. 2011.
17. Tilton DC, Ranzolin A, Hayata AL, Duarte A, Brenol C, Carvalho HM, et al. Relatório de 30/06/2012 - Registrpo Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumaticas - BIOBADABrasil. 2012.
18. Tilton DC, Ranzolin A, Hayata AL, Bertolo MB, Pinheiro M, Sauma MF, et al. Relatório de 30/06/2014 - Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumaticas - BIOBADABrasil. 2014.
19. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. Rev Bras Reum. 2012; 52(2):135–74.
20. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis [Internet]. 2014; 73(3):492–509. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3933074&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Singh J a, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]. 2012; 64(5):625–39. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473917>
22. National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 79 - Rheumatoid arthritis - The management of rheumatoid arthritis in adults. 2013.
23. Albrecht K, Krüger K, Wollenhaupt J, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, et al. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. Rheumatol Int [Internet]. 2014; 34(1):1–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942828>
24. Nitsche A, Hofman J, Martins S. Guías Argentinas de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea 2011. 2011;
25. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al.

- Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* [Internet]. 2012; 39(8):1559–82. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84864570470&partnerID=tZOtx3y1>
26. Ministerio de Salud. Guía Clínica Artritis Reumatoidea. Ser Guías clínicas Minsal. 2013; 41.
 27. Zhao J, Zha Q, Jiang M, Cao H, Lu A. Expert consensus on the treatment of rheumatoid arthritis with Chinese patent medicines. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2013; 19(2):111–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22866945>
 28. Fonseca JE, Bernardes M, Canhão H, Santos MJ, Quintal a, Malcata a, et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis - October 2011 update. *Acta Reumatol Port* [Internet]. 2011;36:385—388. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/22472929>
 29. Intercollegiate S, Network G. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). 2011; (February).
 30. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010; 69(6):964–75. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2935329&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

**CAPÍTULO 3: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE
INTERRUPÇÕES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF
EM AR**

3.1 CONTEXTO

Embora a introdução de medicamentos biológicos tenham resultados significativos para muitos pacientes com Artrite Reumatoide (AR) (1), a perda de eficácia é a razão mais frequente de interrupção do tratamento com medicamentos anti-TNF. Embora sejam escassas as diretrizes publicadas envolvendo as condutas a serem adotadas após uma falha no tratamento com medicamentos anti-TNF, é comum ocorrer troca do medicamento por outro da mesma classe farmacoterapêutica (2,3).

No entanto, Medicamentos Modificadores de Curso da Doença biológicos (MMCDb) com outros mecanismos de ação foram desenvolvidos (como o Tocilizumabe, inibidor da IL-6), o que permite que diferentes vias imunológicas também alteradas pela AR sejam alvo. Isto pode gerar um impacto significativo na condição clínica, visto a heterogeneidade na apresentação dos vários marcadores dessa patologia entre os pacientes (4,5).

Informações adicionais sobre evidências tanto para iniciar a retirada, quanto para interrupção completa da terapia com medicamentos biológicos na AR são ansiosamente esperadas. Tais dados poderiam estabelecer marcadores objetivos da doença para permitir uma abordagem individualizada para a gestão dos pacientes em remissão (6). Inclusive, guias de prática clínica em AR com representação mundial, têm como tópico de sua agenda, a identificação de estratégias mais seguras e embasadas para a descontinuação de MMCDb (7,8).

Pelo fato das decisões clínicas precisarem ser cada vez mais baseadas em evidências, a compilação de estudos é uma ferramenta fundamental para o estabelecimento de uma terapia segura e eficaz (9,10). Majoritariamente, a compilação de informações de ensaios clínicos para o estabelecimento de meta-análises, é a forma de evidência de maior nível disponível no meio científico. Todavia, algumas questões não conseguem ser respondidas com esse tipo de estudo, seja pela impossibilidade do desenvolvimento de ensaios clínicos (por inviabilidade ou questões éticas), pela escassez na publicação destes estudos

experimentais, ou ainda, por estes mesmos estudos não conseguirem responder à pergunta da pesquisa (11).

Por isso, é necessário recorrer muitas vezes aos estudos observacionais para suportar recomendações clínicas, pois eles estão mais próximos à vida real do paciente do que ensaios controlados. A inserção de outras variáveis até então inexistentes nos ensaios clínicos, podem gerar até mesmo respostas inesperadas na prática clínica (11,12).

Nesse contexto, é crescente a demanda por revisões sistemáticas de estudos observacionais, apesar da carência de protocolos para o desenvolvimento das mesmas. E apesar das limitações e variabilidade dos desenhos de estudos observacionais, o uso de grupos comparadores ou com outros biológicos, ou em detrimento ao histórico de pacientes, podem fornecer informações complementares que não puderam ser trazidas pelos estudos experimentais em AR (13).

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivo principal

Identificar e avaliar os fatores envolvidos com a interrupção do tratamento com medicamentos biológicos não anti-TNF (Abatacepte, Rituximabe e Tocilizumabe) em pacientes com AR.

3.2.2 Objetivos específicos

- Realizar revisão sistemática sobre a interrupção do tratamento com medicamentos biológicos não anti-TNF (Abatacepte, Rituximabe e Tocilizumabe) em pacientes com AR;
- Estruturar ferramenta de questionário online para a realização da coleta de dados;
- Comparar as informações adquiridas dos ensaios clínicos e estudos de coorte dos medicamentos em estudo acerca da interrupção de tratamentos;
- Realizar meta-análises com os resultados dos estudos que possam ser agrupados.

3.3 MATERIAL E MÉTODOS

3.3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Inicialmente, foi estruturada a pergunta da pesquisa utilizando os acrônimos recomendados para cada um dos dois tipos de estudo avaliados. Foi aplicado o PICO (14) para a identificação de Ensaios Clínicos (EC), como descrito abaixo:

- P – POPULAÇÃO: pacientes com AR;
- I – INTERVENÇÃO: Abatacepte (ABA), Rituximabe (RIT) ou Tocilizumabe (TOC);
- C – CONTROLE: qualquer (exemplos: placebo, outro MMCDb, dose diferente, via de administração diferente);
- O – *OUTCOMES* (DESFECHOS): motivos que levaram à descontinuação da terapia biológica; número total de pacientes que tiveram o tratamento com algum dos MMCDb em estudo, número de interrupções de tratamento por motivo.

Não foi limitado o tipo de grupo controle em vista da possibilidade de perda de informação qualitativa (motivos de descontinuação da terapia). Posteriormente para o desenvolvimento das meta-análises diretas, só foram agrupados EC com mesmo grupo comparador.

No caso da revisão dos artigos do tipo coorte, não foi possível aplicar o acrônimo PICO em virtude de não haver intervenção em estudos observacionais. Por este motivo, foi utilizado o acrônimo PECO (15):

- P – POPULAÇÃO: pacientes com AR;
- E – EXPOSIÇÃO: Abatacepte (ABA), Rituximabe (RIT) ou Tocilizumabe (TOC);

- C – CONTROLE: nenhum ou qualquer (exemplos: outro MMCDb, dose diferente, via de administração diferente, associações diversas);
- O – *OUTCOMES* (DESFECHOS): motivos que levaram à descontinuação da terapia biológica; número total de pacientes que tiveram o tratamento com algum dos MMCDb em estudo, número de interrupções de tratamento por motivo.

Também no caso das coortes não se limitou o grupo comparador, pelo mesmo motivo apresentado para o caso dos EC. Além disso, a ausência deste grupo não foi fator limitante para a extração dos dados da publicação.

Foram utilizadas como referências para a realização da revisão sistemática (RS) dos EC: as Diretrizes Metodológicas para elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (16), e o “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” (14).

Com relação às referências utilizadas para realização da RS dos estudos de coorte, foram elas: o capítulo 13 do Handbook da Colaboração Cochrane que trata da inclusão de estudos não randomizados (14); e as recomendações propostas pelo grupo MOOSE (Meta-análises de Estudos Observacionais em Epidemiologia) (17).

3.3.1.1 Critérios de inclusão

Foram consideradas publicações da literatura em português, inglês, alemão espanhol, italiano ou francês, sem restrição da data de publicação, e ponderando os seguintes critérios:

- a) Tipos de estudos avaliados foram: ensaios clínicos (aleatorizados e não aleatorizados), extensão de ensaios clínicos, e estudos de coorte.
- b) Estudos apenas em humanos.
- c) Estudos em pacientes portadores de AR em uso de algum dos três medicamentos biológicos em estudo (ABA, RIT e TOC), em associação ou não com outros medicamentos.

- d) Estudos descritivos sobre a forma de interrupção do tratamento com medicamentos biológicos.

3.3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas as publicações na literatura que apresentaram pelo menos um dos seguintes critérios:

- a) Se tratarem de estudos de revisões sistemáticas com e sem meta-análise.
- b) Estudos em pacientes com Artrite Juvenil.
- c) Estudos que não apresentaram nenhum dos três medicamentos biológicos descritos nos critérios de inclusão. Mesmo no caso de se tratar de um MMCDb não anti-TNF, como por exemplo o Anakinra (ANA), este cujo uso não é mais recomendado por guias clínicos de tratamento da AR tanto nacionais quanto internacionais.
- d) Estudos de farmacoeconômicos, tais como: custo-efetividade ou custo-utilidade.

3.3.1.3 Estratégia de busca

A RS foi feita por dois revisores independentes. O processo de busca foi o mais abrangente possível, e as fontes utilizadas foram escolhidas em função à sua relevância para a literatura médica e farmacêutica, e também a fim de contemplar o maior número de publicações no assunto, incluindo, portanto:

- Bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), Cochrane Library, Scopus, IPA (*International Pharmaceutical Abstracts*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe/BVS Biblioteca Virtual em Saúde), e CRD – NHS, HTA (*Centre for Reviews and Dissemination* da Universidade de York - nas bases do *National Institute for Health Research e Health Technology Assessment*).

- Busca manual em periódicos (literatura cinzenta): durante a RS os revisores analisaram as referências dos estudos incluídos.

A estratégia geral de busca adotada no projeto abrangente ("Avaliação dos critérios de interrupções do tratamento da artrite reumatoide") no qual esta dissertação de mestrado está inserida, está apresentada esquematicamente no QUADRO 11.

Estratégia geral de busca:				
Artrite Reumatoide (Arthritis, Rheumatoid)	E (AND)	Medicamentos biológicos (Biological Therapy) OU (OR) Fatores Imunológicos (Immunologic Factors) OU (OR) Abatacept OU (OR) Adalimumab OU (OR) Anakinra OU (OR) Certolizumab OU (OR) Etanercept OU (OR) Golimumab OU (OR) Infliximab OU (OR) Rituximab OU (OR) Tocilizumab	E (AND)	Interrupção do tratamento (Withholding Treatment) OU (OR) Falha de tratamento (Treatment Failure) OU (OR) Efeitos e reações adversas relacionadas à medicamentos (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions) OU (OR) Gestão da Segurança (Safety Management)

QUADRO 11 - ESTRATÉGIA GERAL DE BUSCA PARA PUBLICAÇÕES
FONTE: O autor (2014)

Três grupos de termos foram utilizados, sendo o primeiro relacionado com a doença em questão ("Rheumatoid Arthritis"), o segundo com o tipo de medicamento em estudo e os nomes de cada um desses medicamentos disponíveis no mercado ("Biological Therapy", "Immunologic Factors", "Abatacept", "Adalimumab", "Anakinra", "Certolizumab", "Etanercept", "Golimumab", "Infliximab", "Rituximab" e

“Tocilizumab”), e termos envolvidos direta ou indiretamente com a interrupção do tratamento (“Withholding Treatment”, “Treatment Failure”, “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”, “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” e “Safety Management Safety Management”). Cada um dos termos descritos possui outros que também podem ser empregados, como se verifica nas estratégias de buscas adotadas para cada base de dados (ANEXO 1).

Entre cada grupo de termos foi utilizado o operador booleano “AND”, a fim de contemplar estudos que contenham simultaneamente os três assuntos. Para cada um dos termos pertencentes ao mesmo grupo foi utilizado entre eles o operador booleano “OR”. As buscas estão descritas detalhadamente no Anexo 1.

As buscas nas bases de dados foram feitas sem a utilização de filtros, e compreenderam estudos disponíveis até 16 de junho de 2014. As publicações submetidas à análise estavam redigidas nos seguintes idiomas: inglês, espanhol, português, italiano, francês e alemão.

No caso de duas das bases escolhidas (Scielo e LILACS), apenas os termos relacionados com AR e medicamentos biológicos foram utilizados na busca, visto o menor número de artigos identificados.

3.3.1.4 Seleção e elegibilidade das publicações

Após a busca nas bases de dados mencionadas, as publicações foram organizadas com auxílio do *software* EndNoteX3®. Dois revisores de forma independente realizaram a análise do título e resumo de cada publicação, avaliando se permaneceriam ou não para a próxima etapa. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão os revisores removeram os estudos que não eram pertinentes. Foram estabelecidas reuniões de consenso e caso houvesse necessidade um terceiro revisor faria a avaliação. As etapas da metodologia adotada estão esquematizadas na FIGURA 6.

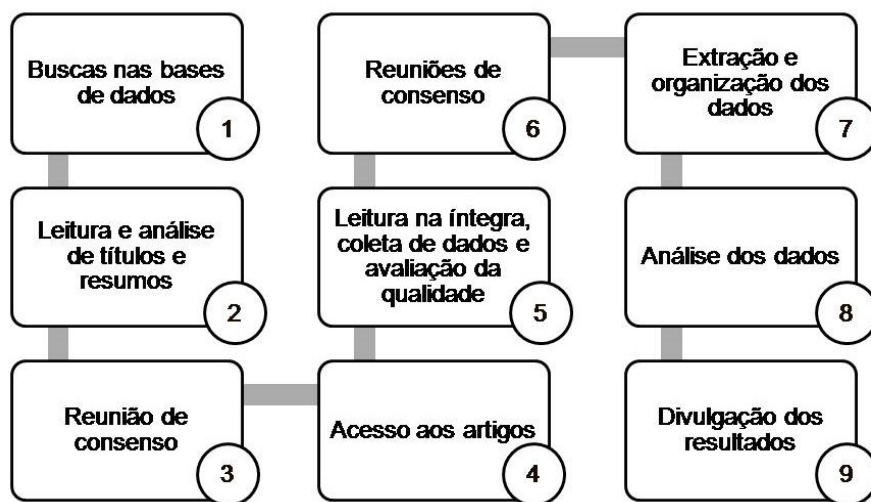


FIGURA 6 - ESQUEMA DAS ETAPAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA
 FONTE: O autor (2015)

Finalizada essa etapa, as publicações não excluídas foram acessadas na íntegra. Dois revisores independentes realizaram então a leitura completa das publicações, e caso julgado pelo mesmo que seria necessário incluí-la, seguiu-se o processo de coleta dos dados do artigo e a avaliação da qualidade. As etapas de leitura na íntegra, extração dos dados e avaliação da qualidade foram realizadas simultaneamente em virtude da grande quantidade de publicação encontrada, e o tempo restrito disponível.

3.3.1.5 Coleta dos dados dos trabalhos

Para o desenvolvimento da coleta de dados (etapa 5 da FIGURA 6), foi estruturado um questionário com o *software* SurveyMonkey®. Este *software* permite a construção de um questionário com mais de 15 tipos de perguntas fechadas e abertas de acordo com a comodidade, assim como a organização seqüencialmente lógica das perguntas. Permite que, via Internet, ocorra o preenchimento e armazenamento das respostas, além de apresentação dos resultados parciais graficamente. As respostas aos questionários são obtidas em tempo real e podem ser extraídas individualmente ou de forma completa nos seguintes formatos: .XLS (Microsoft Excel), .XLS+ (*softwares* avançados de estatística e análise), DRIVE

(planilhas para acesso via Google), SPSS (viabiliza análises no *software* SPSS), PDF (útil para compartilhamento e impressão). Essas informações armazenadas são protegidas e validadas pela Norton e a TRUSTe, resguardando as informações confidenciais e garantindo que permaneçam no poder do investigador.

Dos artigos incluídos foram extraídos dados relativos ao estudo, detalhes da metodologia, participantes, cenário clínico, intervenções, desfechos e resultados. Esta etapa também foi realizada em duplicata, de maneira independente. Nos casos de discordâncias nessa etapa, estas foram resolvidas por consenso entre os revisores ou consultando um terceiro revisor.

3.3.1.6 Avaliação da qualidade das publicações

Foram utilizados instrumentos para avaliação da qualidade específica de cada tipo de estudo, os mesmos estão descritos no QUADRO 12. Estas ferramentas foram escolhidas por terem sido recomendados pela Rede EQUATOR (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*), que se trata de uma iniciativa internacional que visa melhorar a confiabilidade e o valor da literatura de pesquisa publicada em saúde por meio da promoção de informação transparente e rigorosa, além do uso mais amplo de diretrizes de protocolos mais robustas (18).

Tipo de estudo	Instrumento para avaliação da qualidade	Instrumento na íntegra
Coorte	NOS para estudos de coorte (19)	ANEXO 1
Ensaio clínico	Jadad (20,21)	ANEXO 2
	Risco de viés da Cochrane (14,22)	ANEXO 3

QUADRO 12 - INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE SELECIONADOS PARA ENSAIOS CLÍNICOS E COORTE

LEGENDA: NOS = Newcastle - Ottawa Scale

FONTE: O autor (2015)

3.3.2 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E META-ANÁLISES

Foi realizada a sumarização dos resultados dos estudos incluídos e apresentação em tabelas e gráficos (quando possível) dos principais achados. A análise foi feita com auxílio do Microsoft Excel®, *software* SPSS® (IBM SPSS Statistics versão 19, 2010) para todos os tipos de publicações, além do uso dos *softwares* Review Manager® (versão 5.3) e Comprehensive Meta Analysis (CMA)® (versão 2.0) para o desenvolvimento de meta-análises dos estudos que puderam ser agrupados. Foram então identificadas e avaliadas as estratégias de interrupção do tratamento com medicamentos biológicos e estabelecidas as comparações pertinentes.

O aspecto metodológico da concordância entre os revisores na etapa de seleção, é de fundamental importância para a elegibilidade dos estudos (23). Assim, com a finalidade de verificar se a taxa de concordância de inclusão *versus* exclusão dos artigos pelos revisores independentes foi satisfatória, foi realizado no programa SPSS®, o cálculo do coeficiente Kappa, em diferentes etapas da condução da RS. Posteriormente foi calculada a média dos valores de Kappa encontrados. Tais resultados foram interpretados segundo Landis e Koch em 1977 (24), cuja referência continuou sendo adotada na área de epidemiologia (25,26). Segundo estes autores, valores inferiores a 0 são pobres, de 0 a 0,20 fracos, de 0,21 a 0,40 razoáveis, de 0,41 a 0,60 moderados, 0,61 a 0,80 substanciais e de 0,81 a 0,99 valores quase perfeitos de concordância entre revisores.

O programa Review Manager® foi utilizado para realizar as meta-análises diretas dos três medicamentos em estudo comparando com o grupo tratado com placebo, para os desfechos apresentados pela maior parte dos artigos (interrupção total, por ineficácia, e por evento adverso). Além disso, tal *software* permitiu a construção do fluxograma da pesquisa, assim como a montagem das figuras da avaliação de qualidade pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.

Nas meta-análises diretas relatadas, por terem sido avaliadas apenas variáveis dicotômicas (números de descontinuações), optou-se pelo uso da medida do *Odds-Ratio* (OR), utilizando o método estatístico Mantel-Haenszel (por se tratar de evento de baixa frequência), com 95% de intervalo de confiança e efeito

randômico. A heterogeneidade entre os estudos foi dada pelo valor de I^2 . A interpretação dos resultados de I^2 foi feita de considerando: valores até 25% baixa, acima de 25 e menores que 75% moderada, e acima de 75% alta heterogeneidade (27).

O *software* CMA® por sua vez, foi utilizado para estruturar meta-análises utilizando as medidas das taxas (número de eventos dividido pela população total do grupo) de ocorrência dos diferentes tipos de descontinuações dos tratamentos (total, por ineficácia e por eventos adversos) com os MMCDb em estudo. Foi considerado um IC de 95% com valor de $p < 0,05$ como significativo.

Os eventos observados nas meta-análises dos estudos de coorte também foram dicotômicos, contudo, pelo tipo de análise, não foi requerido a presença de grupo comparador para que a publicação fosse incluída nessas análises. Portanto, o desfecho foi medido a partir da taxa do evento, em modelo randômico, intervalo de confiança de 95%, e heterogeneidade avaliada pelo valor de I^2 .

3.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.4.1 Estruturação da ferramenta de coleta

Foi estruturado no *software* SurveyMonkey®, através de uma plataforma online, um questionário para a realização da coleta de dados e aplicação das ferramentas de avaliação da qualidade de publicações. Ao longo das coletas iniciais, foram realizadas alterações na interface a fim de facilitar e agilizar seu preenchimento. Resumidamente o questionário foi estruturado da seguinte forma (disponível de forma completa no APÊNDICE 2):

- 1- estabelecimento de senha para o acesso ficar restrito aos revisores;
- 2- página inicial contendo: identificação do revisor e da publicação a ser avaliada (códigos correspondentes definidos previamente), critérios de inclusão e exclusão;
- 3- direcionamento para página de exclusão caso a publicação não fosse selecionada (necessidade de registrar o motivo da exclusão para finalizar a coleta) ou para página de inclusão (identifica os medicamentos avaliados e o tipo de estudo em questão);
- 4- páginas específicas para cada tipo de estudos em virtude da informação selecionada na página anterior (de acordo com as diferenças entre as informações a serem coletadas conforme o tipo do estudo);
- 5- instrumentos para avaliação da qualidade para o tipo de estudo específico e um instrumento geral.

Para que os revisores envolvidos com as análises dos artigos se organizassem de forma que cada publicação fosse analisada por dois deles, foi utilizada uma planilha do Microsoft Excel® online. Tal ferramenta permitiu a atualização instantânea para conferência dos artigos coletados e dos que ainda precisariam se avaliados. Na planilha, os artigos foram identificados por código numérico, que, no momento de preenchimento do questionário estruturado no SurveyMonkey®, deveria ser inserido na página inicial.

Foram estabelecidas várias paradas na coleta para que os resultados fossem extraídos, analisados, e as divergências levadas às reuniões de consenso. Quando os dois revisores envolvidos não conseguiam chegar a uma decisão comum, foi convocado um terceiro revisor para realizar a análise. Em cada uma dessas etapas, foi calculado o coeficiente Kappa relativo aos artigos daquela etapa. Todos os valores de Kappa encontrados foram superiores a 0,8, o que indica um grau de concordância acima de 80% entre os revisores, o que denotou que o processo foi satisfatoriamente executado.

Todos revisores realizaram treinamentos para cada um dos instrumentos utilizados para avaliação da qualidade das publicações. Os instrumentos selecionados para avaliação da qualidade dos EC (Jadad e Risco de Viés da Cochrane), além de já serem conhecidos pelos revisores participantes, contaram com a leitura crítica e exemplificações de aplicação em artigos da área, baseando-se na interpretação dos critérios disponíveis de literatura (14,20–22). A etapa de análise das publicações que mereceu maior atenção foi a ferramenta de avaliação de qualidade para coortes (NOS). A grande subjetividade desta ferramenta já foi relatada por outros autores (28,29), gerando a necessidade de um treinamento específico e minucioso para sua aplicação (APÊNDICE 4). O treinamento se mostrou útil e homogeneizou as interpretações possíveis da aplicação da NOS.

3.4.2 Revisão sistemática

Como já relatado, a busca realizada foi mais abrangente (para nove MMCDb) do que esta dissertação se propôs, e obteve um total de 3493 publicações, sendo 1982 da base Medline (Pubmed), 152 da Cochrane Library, 1052 da Scopus, 112 da IPA, 28 da Scielo, 36 da LILACS e 131 da CRD. Após a remoção das duplicatas (total de 602), foram avaliados título e resumo pelos revisores, resultando na exclusão de 1893 publicações. Como resultado, um total de 998 publicações foram avaliadas na íntegra pelos revisores (APÊNDICE 3).

Considerando os três medicamentos em estudo (ABA, RIT e TOC), foram elegíveis 66 artigos (62 pela busca estruturada e 4 por busca manual) que possuíam

dados de interrupção de tratamento. Um dos artigos, por relatar duas coortes distintas que foram alvo deste estudo (um grupo em tratamento com ABA e outro em tratamento com TOC), teve suas informações coletadas para cada um dos dois biológicos (30). O Gráfico 1 detalha o número de publicações encontradas para cada tipo de estudo e para cada medicamento.

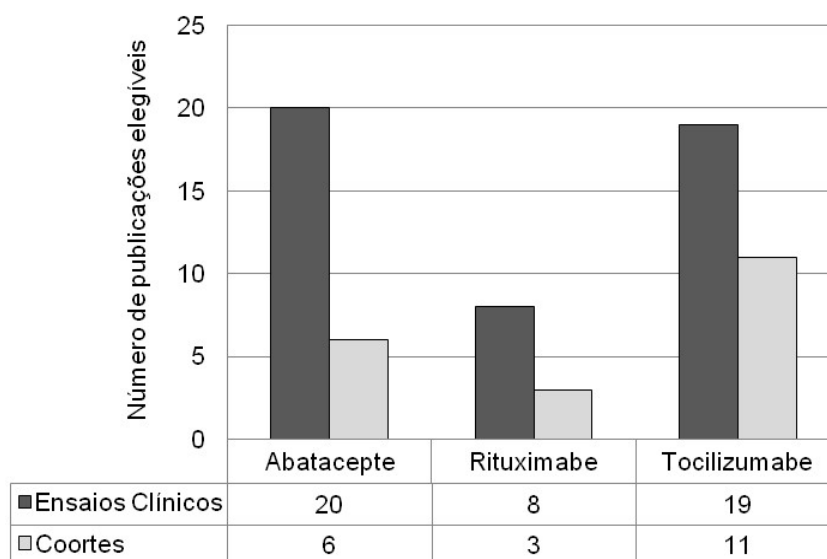


GRÁFICO 1 - GRÁFICO BARRAS DA QUANTIDADE DE PUBLICAÇÕES ELEGÍVEIS POR TIPO DE ESTUDO E POR MEDICAMENTO

FONTE: O autor (2015)

Para todos os medicamentos estudados, foi encontrada uma maior quantidade de EC do que de estudos de coorte, o que provavelmente está relacionado com o fato destes medicamentos não estarem a tanto tempo no mercado. Logo, com o passar dos anos é esperado que surjam novas publicações de vida real para trazerem mais informações sobre o uso destes biológicos. Além disso, podemos destacar que o RIT foi o medicamento sobre o qual foi identificada uma menor quantidade total de estudos, condição esta que pode estar associada à limitação do seu uso. Como foi relatado no CAPÍTULO 2, muitos protocolos recomendam que o RIT só venha a ser uma alternativa ou após algumas tentativas com medicamentos biológicos (31,32), ou em pacientes com condições clínicas especiais (8).

Com o objetivo de avaliar qualitativamente os principais motivos relatados como responsáveis pelas descontinuações dos tratamentos com os três medicamentos, foi estruturado o Quadro 13. Foi possível verificar que os principais motivos estiveram presentes tanto nos EC quanto nas coortes (como ineficácia, eventos adversos, perda do desfecho e morte). Contudo, no caso das coortes, foi relatada a necessidade de interrupção por cirurgias (bariátrica e ortopédica), que não foram descritas nos EC.

Já nos EC, um mesmo motivo de interrupção foi descrito de diferentes formas, como no caso da ineficácia do tratamento, em algumas publicações descritos como resposta insatisfatória, necessidade de terapia de resgate, exacerbação da doença, e resposta do tratamento insuficiente. Apenas os estudos de coorte relataram casos de interrupção de tratamento por remissão, ou seja, pelos pacientes terem atingido e permanecido sem atividade de doença significativa durante o tratamento com terapia biológica. Isto só foi visualizado nos estudos de vida real e não nos EC, provavelmente pelo tempo de duração do tratamento com medicamentos ser inferior nos estudos controlados.

Ensaio Clínico	Coortes
<ul style="list-style-type: none"> • Ineficácia (resposta insatisfatória, terapia de resgate, exacerbação da doença, resposta do tratamento insuficiente) • Eventos adversos • Perda do consentimento (desejo/decisão do paciente, recusa de tratamento, problemas de administração) • Perda do critério de inclusão (violação do protocolo, violação do intervalo da dose, violação do medicamento concomitante, gravidez, decisão médica) • Perda do desfecho (falta de retorno) • Morte • Outras causas (produção de anticorpos anti-Tocilizumabe, má ou não adesão) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ineficácia • Eventos adversos • Desejo do paciente • Perda do desfecho • Decisão médica • Cirurgia (temporário) • Morte • Outras causas

QUADRO 13 - PRINCIPAIS MOTIVOS DE INTERRUPTÃO DE TRATAMENTOS DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EM ESTUDO

FONTE: O autor (2015)

3.4.3 Análises dos Ensaios Clínicos

Abatacepte

Foi encontrado um total de 20 publicações (33–52), cuja maioria foi descrita como EC multicêntrico, parte com informações de fase duplo-cego (33,34,37,39,40,42,45,47,50), e parte com estudos de extensão de EC (36,38,41,44), e outros artigos descreveram ambas as fases (35,41,43). No âmbito dos EC em AR, estudos de extensão são prolongamento de EC e têm como objetivo monitorar os pacientes em tratamento por períodos superiores. Eles, entretanto, não são desenvolvidos com cegamento e muitas das vezes não apresentam grupo comparador (todos os pacientes dos grupos tratado e controle realizam o tratamento medicamentoso identificado com superior no EC anterior ao mesmo). O artigo de Bathon (2011) (43) foi um dos que descreveu ambas as fases, contudo, como a fase inicial (duplo-cego) já havia sido descrita e coletada no artigo do grupo de Westhovens (2009), os dados não foram coletados do primeiro mencionado a fim de evitar duplicidade de informações. O mesmo ocorreu entre os estudos (35) e (34).

Quanto ao perfil dos pacientes dos estudos, a faixa etária com média de 51,9 anos (desvio padrão 2,2), maioria de mulheres, e apenas três estudos com tempo de doença inferior à 6 anos (43,52). Sobre a proporção de indivíduos com histórico de falha à MMCDb anti-TNF que fizeram parte do estudo, variou muito, desde a ausência completa (critério de exclusão ter feito uso de qualquer biológico anteriormente), parcelas pequenas, até população completa (critério de inclusão a falha com anti-TNF).

Quatro publicações fizeram uso da associação de MMCDb, três deles permitindo manutenção de ANA quando o paciente iniciou no estudo (34–36), e um deles (39) associando o Etanercepte (ETA) ao tratamento de todos os pacientes.

Sobre a aplicação da escala de Jadad apenas aos EC controlados (TABELA 3), o estudo AMPLÉ foi o que apresentou menor pontuação (51,52). Isto ocorreu porque apesar do grupo controle ter como intervenção o Adalimumabe (ADA) subcutâneo (não descrito na TABELA 3), a população ter sido randomizada e as

perdas descritas, o cegamento não foi realizado. O motivo apresentado foi o aspecto das formas farmacêuticas subcutâneas serem diferentes (turva e não turva), inviabilizando o cegamento dos pacientes, mas foi informado que o cegamento do médico que acompanhou foi mantido.

Assim como a escala Jadad, o Risco de viés da Cochrane só foi aplicado aos EC controlados, logo, os estudos de extensão (sem grupo comparador) não foram submetidos à esta ferramenta (FIGURA 7). Quase a totalidade dos estudos apresentou alto risco de viés para outras causas, em virtude do financiamento por uma ou mais indústrias farmacêuticas, que em muitos casos, interferiu claramente no delineamento dos EC. De forma geral os desfechos avaliados foram completamente relatados, e os demais itens variaram mais entre as publicações.

TABELA 3 - INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO ABATACEPTE (continua)

Artigos Autor, ano [Jadad] Nome do EC	Dura- ção do EC (sem.)	Local	Grupos ABA	Meds. Em assoc.	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações			Outros motivos de descontinuação
					Média idade (anos)	% mulhe- -res	Tempo AR (anos)	Hist. Uso de biológ.		T	Inef.	EA	
Kremer, 2005(33) [4]	52	Multicêntrico	Placebo	MTX*, cortic., outros MMCDs	54,7	66	8,9	NI	119	48	30	11	Perda do consentimento (6), outras causas (1)
			2mg/kg/dose IV Dias 1, 15 e 30 após 1x/mês		54,4	63	9,7		105	31	17	9	Perda do consentimento (2), morte (1), perda do desfecho (2)
			10mg/kg/dose IV Dias 1, 15 e 30 após 1x/mês		55,8	75	9,7		115	25	13	5	Perda do consentimento (5), perda do desfecho (1), outras causas (1)
Genovese, 2005(34) [4]	24	Multicêntrico	10mg/kg/dose IV Dias 1, 15, 29 e após 1x/4sem.	Qualquer MMCDs ou ANA	53,1	77	12,1	100% ETA, INF ou ambos	258	35	14	9	Perda do critério de inclusão (1), perda do consentimento (5)
			Placebo		52,7	80	11,0		133	34	27	5	Perda do consentimento (2), perda do desfecho (5), outras causas (1)
Genovese, 2008 ATTAIN – Extensão	72	Multicêntrico	10mg/kg/dose 1x/4 sem.	Qualquer MMCDs ou ANA	53,0	77,7	NI	100% anti- TNF	317	95	52	24	Perda do consentimento (8), morte (1), perda do desfecho (4), outras causas (6)
Genovese, 2012(35) ATTAIN – Extensão	260	Multicêntrico	10mg/kg/dose 1x/4 sem.	Qualquer MMCDs ou ANA	53,0	77,7	NI	100% anti- TNF	317	167	69	37	Perda do critério de inclusão (2), mortes (6), perda do desfecho (14), perda do consentimento (19), gravidez (7), outras causas (8), má adesão (4)
Kremer, 2006(37) [4] AIM	52	Multinacional	10mg/kg/dose IV Dias 1, 15 e 29 e após 1x/4 sem.	MTX*, cortic.	51,5	77,8	8,5	NI	433	57	40	4	Perda do consentimento (5), perda do critério de inclusão (3), morte (1), má ou não adesão (3)
			Placebo	MTX*, cortic.	50,4	81,7	8,9		219	48	13	18	Perda do consentimento (10), perda do critério de inclusão (2), morte (1), perda do desfecho (1), má ou não adesão (1), gravidez (2)

TABELA 3 – INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO ABATACEPTE (continuação)

Artigos Autor, ano [Jadad] Nome do EC	Dura- ção do EC (sem.)	Local	Grupos ABA	Meds. em assoc.	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações			Outros motivos de descontinuação
					Média idade (anos)	% mulhe- res	Tempo AR (anos)	Hist. uso de biológ.		T	Inef.	EA	
Kremer, 2008(38) AIM – Extensão	52	Multinacional	10mg/kg/dose IV 1x/28 dias	MTX*	50,8	79,4	8,5	1 ano de uso de ABA (fase duplo- cego)	539	51	11	19	Perda do consentimento (12), mortes (2), perda do desfecho (4), outras causas (4)
Weinblatt, 2007(39) [3]	52	Multicêntrico (EUA)	2mg/kg/dose IV Dias 1, 15 e 30 após 1x/4 sem.	ETA IV, cortic. (permitido MMCDs após 6 meses)	49,8	78	13	100% ETA	85	14	12	1	Outras causas (1)
			Placebo		54,3	72	12,8		36	20	9	6	Outras causas (5)
Schiff, 2008(40) [4] ATTEST	52	Multicêntrico	10mg/kg/dose IV 1x/mês	MTX	49,0	83,3	8,5	N	156	17	4	4	Perda do desfecho (5), perda do consentimento (1), morte (1), outras causas (12)
			Placebo	MTX	49,4	87,3	8,4	N	110	6	2	1	Perda do consentimento (4), outras causas (1)
Schiff, 2011(41) ATTEST Extensão (segundo ano do estudo)	52	Multicêntrico	10mg/kg/dose IV 1x/28 dias	MTX 98,5%, cortic., outros MMCDs	NI	NI	NI	1 ano de uso de ABA ou INF ou P (fase duplo- cego)	431	87	NI	NI	Mortes (2)
Westhovens, 2009(42) [3] AGREE	52	Multicêntrico	10mg/kg/dose IV Dias 1, 15 e 29 e após 1x/4 semanas	MTX*, cortic.	50,1	76,6	6,2	NI (Sem hist. de uso de MTX)	253	24	0	9	Perda do consentimento (7), perda do critério de inclusão (1), morte (2), perda do desfecho (3), gravidez (1), outras causas (5)
			Placebo	MTX*, cortic.	49,7	78,7	6,7		256	26	8	11	Perda do consentimento (3), mortes (4), perda do desfecho (1), outras causas (1)
Bathon, 2011(43) AGREE - OL	52	Multinacional	10mg/kg/dose IV	MTX outros MMCDs, cortic.	49,5	77,1	0,54	-	495	26	3	11	Perda de consentimento (4), morte (2), perda do desfecho (3), outras causas (3)

TABELA 3 – INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO ABATACEPTE (continuação)

Artigos Autor, ano [Jadad] Nome do EC	Dura- ção do EC (sem.)	Local	Grupos ABA	Meds. em assoc.	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações			Outros motivos de descontinuação
					Média idade (anos)	% mulhe- res	Tempo AR (anos)	Hist. uso de biológ.		T	Inef.	EA	
Westhovens, 2009(44) Extensão	208	NI	10mg/kg/dose IV 1x/mês	MTX	NI	NI	NI	1 ano de uso de ABA (fase duplo- cego)	219	89	24	35	Perda do consentimento (15), mortes (2), perda do desfecho (3), outras causas (10)
Genovese, 2011(45) [3] ACQUIRE	24	Multinacional	125mg SC Dias 1, 8 e após 1x/sem.	MTX + ABA IV_P*	49,9	84,4	7,6	4,2% anti- TNF, 0,1% ANA	736	43	6	17	Perda do consentimento (11), perda do critério de inclusão (2), morte (2), outras causas (6)
			10mg/kg/dose IV Dias 1, 15, 29 e após 1x/4sem.	MTX + ABA SC_P*	50,1	80,4	7,7	6,0% anti- TNF, 0,3% ANA, 0,1% TOC	721	45	1	25	Perda do consentimento (5), perda do critério de inclusão (1), morte (5), perda do desfecho (6), outras causas (3)
Schiff, 2009(46) [3] ARRIVE	26	Multinacional	Lavagem 10mg/kg/dose Dias 1, 15 e 29 e após 1x/4 sem.	Qualquer MMCDs ou ABA monotera- pia (mantido como estava antes do estudo)	56,1	80,0	13,0	100% anti- TNF	449	71	32	17	Perda do critério de inclusão (7), morte (1), perda do desfecho (8), má ou não adesão (3), outras causas (3)
			Troca direta 10mg/kg/dose Dias 1, 15 e 29 e após 1x/4 sem.		53,2	82,1	10,6		597	114	73	22	Perda do consentimento (9), perda do critério de inclusão (2), morte (1), perda do desfecho (5), má ou não adesão (1), outras causas (1)
			10mg/kg/dose Dias 1, 15 e 29 e após 1x/4 sem.		54,4	81,2	11,6		1046	185	105	39	Perda do consentimento (16), perda do critério de inclusão (2), morte (2), perda do desfecho (13), má ou não adesão (4), outras causas (4)

TABELA 3 – INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO ABATACEPTE (continuação)

Artigos Autor, ano [Jadad] Nome do EC	Dura- ção do EC (sem.)	Local	Grupos ABA	Meds. em assoc.	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações			Outros motivos de descontinuação
					Média idade (anos)	% mulhe- -res	Tempo AR (anos)	Hist. uso de biológ.		T	Inef.	EA	
Kaine, 2012(47) [3] ALLOW - 1º período OL	12	NI	1 dose 10mg/kg IV, depois 125mg SC 1x/sem.	MTX*, cortic.	NI	NI	NI	4,4% anti- TNF, N (RIT ou ABA)	167	10	3	1	Perda do consentimento (2), perda do desfecho (1), outras causas (3)
			125mg SC 1x/sem.	MTX*, cortic.	48,9	85,0	7,4		40	1	1	0	
	12	NI	Placebo	MTX*, cortic.	49,1	83,8	6,2	Vieram do 1º período	80	3	2	0	Má ou não adesão(1)
			10mg/kg/dose IV 1x/mês	MTX*, cortic.	NI	NI	NI		35	0	0	0	
	12	NI	Placebo	MTX*, cortic.	NI	NI	NI	Vieram do 2º período	44	2	0	0	Perda de consentimento (1), perda do critério de inclusão (1)
Keystone, 2012(48) [1] ATTUNE	52	Multicêntrico	125mg SC 1x/sem.	NI	NI	NI	NI	NI (vindos do AIM)	71	NI	NI	1	
			125mg SC 1x/sem.	NI	NI	NI	NI	100% anti- TNF (vindos do ATTAIN)	52	NI	NI	3	
Nash, 2013(49) [2] ACCOMPANY	16	Multinacional	125mg SC 1x/sem.	MTX*	55,7	66,7	10,5	Sem uso prévio de RIT ou ABA	51	NI	IC	IC	
			125mg SC 1x/sem.	N	52,2	83,7	9,6		49	NI	IC	IC	

TABELA 3 – INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO ABATACEPTE (continuação e conclusão)

Artigos Autor, ano [Jadad] Nome do EC	Dura- ção do EC (sem.)	Local	Grupos ABA	Meds. em assoc.	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações			Outros motivos de descontinuação
					Média idade (anos)	% mulhe- -res	Tempo AR (anos)	Hist. uso de biológ.		T	Inef.	EA	
Takeuchi, 2013(50) [3]	26	Multicêntrico (Japão)	10mg/kg/dose IV Sem. 0, 2, 4, 8, 12, 16 e 20	MTX*, cortic.	53,4	80,3	7,4	INF 14,8%, ETA 8,2%, ADA 1,6%, TOC 1,6%	61	0	0	0	
			2mg/kg/dose IV Sem. 0, 2, 4, 8, 12, 16 e 20	MTX*, cortic.	52,5	85,1	8,5	INF 16,4%, ETA 7,5%, ADA 3,0%, TOC 3,0%	67	1	0	0	Perda do critério de inclusão (1)
			Placebo	MTX*, cortic.	53,4	78,8	7,3	INF 25,8%, ETA 19,7%, ADA 7,6%, 3,0%	66	9	3	2	Perda do consentimento (3), outras causas (1)
Weinblatt, 2013(51) [1] AMPLE	52	Multicêntrico (Américas do Norte e Sul)	125mg SC 1x/sem.	MTX, HYC, SSZ, cortic.	51,4	81,4	1,9	N	318	44	12	11	Perda do consentimento (11), perda do critério de inclusão (2), perda do desfecho (4), má ou não adesão (2), problemas de administração (1), morte (1)
Schiff, 2014(52) [1] AMPLE	104	Multinacional	125mg SC 1x/sem.	MTX	51,4	81,4	1,9	N	318	66	19	12	Perda do consentimento (20), perda do critério de inclusão (2), morte (1), perda do desfecho (7), má ou não adesão (3), problemas de administração (1), outras causas (2)

EC = ensaio clínico; sem. = semanas; Meds. em assoc. = medicamentos em associação; Hist. uso de biológ. = histórico de uso de medicamentos biológicos; T = total; Inef. = ineficácia; EA = eventos adversos; IV = intravenoso; SC = subcutâneo; MTX = metotrexato; cortic. = corticóide; HYC = hidroxicloroquina; SSZ = sulfassalazina ; _P* = medicamento na forma de placebo; IC = impossibilidade de coleta (divergência entre textos, figuras e tabelas); NI = não informado; *uso obrigatório.

FONTE: O autor (2015)

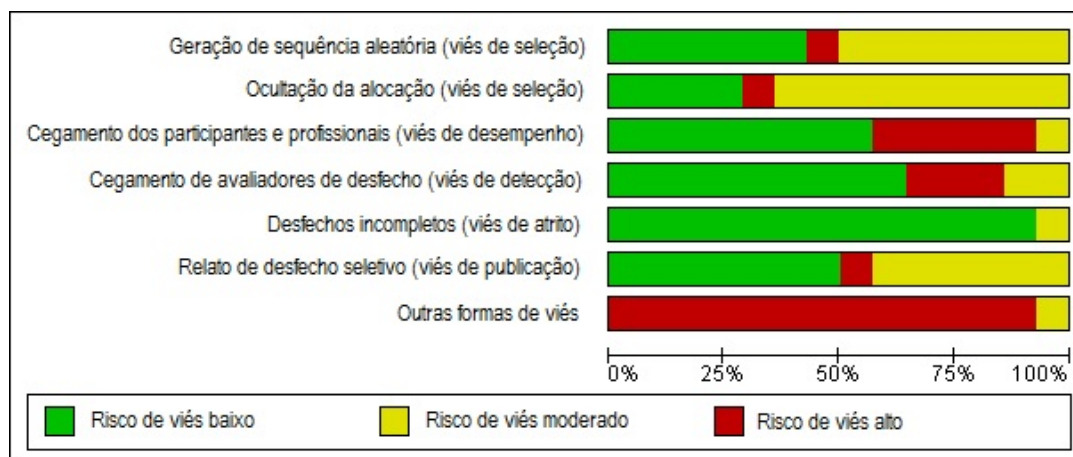


FIGURA 7 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ENSAIOS CLÍNICOS COM ABATACEPTE

FONTE: O autor (2015)

Rituximabe

Foram analisados oito EC (53–60) (TABELA 4), todos com tempo de duração igual ou superior a 24 semanas, população com faixa etária média de 52,4 anos (desvio padrão 1,5), com maior proporção de mulheres do que homens, e a maioria com mais de 10 anos com diagnóstico de AR. Majoritariamente a administração do RIT foi realizada na dose de 1000mg na via intravenosa, na frequência de ciclos com administração nos dias 1 e 15. Em três dos oito EC, toda a população participante já havia feito uso de pelo menos um MMCDb anti-TNF (57,59,60). Tal observação é relevante, visto que vários guias clínicos em AR só recomendam o uso do RIT em condições especiais, como por exemplo falha com a primeira classe de biológicos (7).

Duas publicações fizeram uso obrigatório da associação de MMCDb com o RIT, sendo uma com anti-TNF (57), e outra com qualquer outro biológico (60). Esta última apresentou 16 casos de interrupção do tratamento por decisão do paciente, fato relevante para o estudo.

Dos oito ensaios clínicos encontrados do medicamento RIT para o tratamento da AR (TABELA 4), dois deles são estudos de extensão de EC (55,59), e portanto não foram submetidos a aplicação dos escores de Jadad nem do risco de viés da Cochrane (TABELA 4; FIGURA 8). Sobre a qualidade dos EC avaliados, quatro deles conseguiram pontuação 3 no Jadad (53,54,56,57) pelo fato de serem randomizados, duplo-cegos e terem relatado as perdas do estudo. Contudo, nenhum destes foi capaz de descrever os métodos de randomização e cegamento. Por sua vez dois estudos (58,60), obtiveram apenas 1 ponto. No caso de Carter (2012) (58) o controle foi histórico (do mesmo grupo intervenção), comparando a primeira infusão de RIT com pré-tratamento de prednisona, com relação às subseqüentes. Enquanto que no caso do estudo de Rigby e colaboradores (2013) (60) não houve nenhum grupo comparador.

Como consequência, a avaliação do risco de viés da Cochrane com relação à randomização ou não foi claro (ausência da descrição do método), ou com alto risco (quando inexistente). Os tópicos de alocação, cegamentos e desfecho variaram com relação a quantidade de informação fornecida entre os EC, contudo todos apresentaram alto risco de viés por outras causas, já que todos foram financiados por pelo menos uma indústria farmacêutica.

TABELA 4 - INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO RITUXIMABE (continua)

Artigos Autor, ano [Jadad] Nome do EC	Dura- ção do EC (sem.)	Local	Grupos RIT	Meds. em assoc.	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações			Outros motivos de descontinuação
					Média idade (anos)	% mulhe- res	Tempo da AR (anos)	Hist. uso de biológ.		T	Inef.	EA	
Edwards, 2004 (53) [3]	48	Multicêntrico (Austrália, Canadá, Israel, e Europa)	Placebo	MTX* + RIT_P* + CYC_P*	54	80	11	NI	40	14	7	2	Outras causas (4), perda do consentimento (1)
			1000mg IV Dias 1 e 15	MTX_P* + CYC_P*	54	73	9		40	8	2	4	Outras causas (1)
			1000mg IV Dias 1 e 15	CYC* + MTX_P*	53	83	10		41	7	2	2	Perda do con- sentimento (2), outras causas (1)
			1000mg IV Dias 1 e 15	MTX* + CYC_P*	54	75	12		40	2	1	1	
Emery, 2006 (54) [3] DANCER	24	Internacional	Placebo	MTX; mtpred.* antes da infusão; predn.*	51,1	80	9,3	S e N (RIT)	149	52	48	0	Morte (1), outras causas (5)
			1000mg IV Dias 1 e 15		51,4	83	10,1		124	11	8	3	Morte (1)
			2000mg IV Dias 1 e 15		51,1	80	10,8		192	27	16	6	Outras causas (5)
Keystone, 2007 (55) (Extensão)	96	NI	1000mg IV Dias 1 e 15	MTX, mtpred. antes da infusão, cortic.	51,9	80	11,2	Já fizeram uso de RIT em ECs	1039	999	128	38	Perda do desfecho (95), morte (11)
Mease, 2010 (56) [3] SUNRISE	48	NI	Placebo	MTX*, cortic.	54	79	11	100% anti- TNF	157	23	NI	7	Decisão médica (2), decisão do paciente (14)
			1000mg IV Dias 1 e 15	MTX*, cortic.	54	81	12		318	27	NI	7	Decisão médica (4), decisão do paciente (11), gravidez (1)
Greenwald, 2011 (57) [3] TAME	24	Multicêntrico (EUA)	Placebo	Anti-TNF (ETA ou ADA)* + MTX*	50,4	94	10,7	100% 1 a 2 anti- TNF	18	0	0	0	
			1000mg IV Dias 1 e 15		49,7	85	10,3		33	2	0	2	
Carter, 2012 (58) [1]	26	Universidade do Sul da Flórida (EUA)	1000mg IV Dias 1 e 15	MTX, predn.*	52,2	84	11,2	60% anti- TNF	50	2	0	2	

TABELA 4 – INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO RITUXIMABE (continuação e conclusão)

Artigos Autor, ano [Jadad] Nome do EC	Dura- ção do EC (sem.)	Local	Grupos RIT	Meds. em assoc.	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações			Outros motivos de descontinuação
					Média idade (anos)	% mulhe- res	Tempo da AR (anos)	Hist. uso de biológ.		T	Inef.	EA	
Keystone, 2012 (59) REFLEX - Extensão	260	Multicêntrico	2000mg IV Dias 1 e 15	MTX*, cortic.	52,5	80,6	12,0	100% 1 ou mais anti-TNF	480	NI	NI	29	Mortes (19), outras causas
Rigby, 2013 (60) [1] SUNDIAL II	48	NI	1000mg IV Dias 1 e 15	Qualquer MMCDs ou biológ.*	53,6	87,5	10,6	100% 1 ou mais biológ.	176	42	NI	13	Decisão do paciente (16), decisão médica (6), morte (3), perda do desfecho (3), gravidez (1)

EC = ensaio clínico; sem. = semanas; Meds. em assoc. = medicamentos em associação; Hist. uso de biológ.= histórico de uso de medicamentos biológicos; T = total; Inef. = ineficácia; EA = eventos adversos; IV = intravenoso; SC = subcutâneo; MTX = metotrexato; cortic. = corticóide; mtpred.= metilprednisolona; predn. = prednisona; CYC = ciclofosfamida; _P* = medicamento na forma de placebo; NI = não informado; *uso obrigatório.

FONTE: O autor (2015)

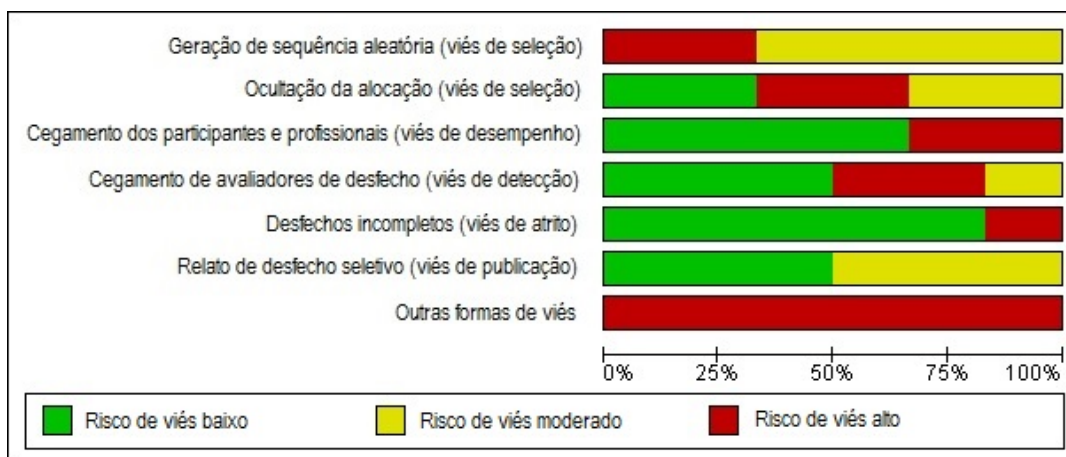


FIGURA 8 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ENSAIOS CLÍNICOS COM RITUXIMABE
 FONTE: O autor (2015)

Tocilizumabe

Um total de 19 publicações (61–79) tiveram seus dados extraídos (TABELA 5), cujos tempos de duração dos EC variaram bastante, de 4 (administração de dose única do TOC) (61), até 260 semanas em um EC de extensão (69).

A maioria dos EC foi multicêntrico, com predomínio de estudos na Europa (63,66,71,73,75) e no Japão (61,62,64,68,69,78). Apesar da via de administração mais frequente ter sido a intravenosa na dose de 8mg/kg/dose, alguns estudos usaram dose de 4 mg/kg/dose (62,63,66,67,72,74), e dois apresentaram outra via (subcutânea na dose de 162 mg) (78,79). Quando não mencionada a frequência de administração na TABELA 5, a mesma foi de uma vez a cada quatro semanas (uma vez ao mês).

Antes mesmo da definição do nome do TOC, dois EC foram publicados, um em 2002 (61) e um em 2004 (62), para avaliar segurança e verificar dose correta à curto prazo. Após esse período, novos EC controlados foram realizados, e sobre todos esses foram aplicadas as ferramentas Jadad e Risco de viés da Cochrane, com exceção ao único EC dito de extensão (69).

Assim como os estudos para os outros MMCDb não anti-TNF, os pacientes tinham faixa etária de 52,6 anos (desvio padrão 2,9), maioria de mulheres, contudo o tempo de doença variou de menos de um ano até 17 anos de diagnóstico. Com relação ao histórico de uso/falha com qualquer outro MMCDb, alguns estudos utilizaram isto como critério de exclusão (61,64,65,68,70,75–77), enquanto apenas um como critério de inclusão (66), e para os demais foi indiferente, logo neste caso, parcelas de pacientes com diferentes históricos participaram. Tal variabilidade no histórico medicamentoso destes pacientes indica que não foram seguidas as recomendações preconizadas (tanto à nível nacional quanto internacional) de guias de prática clínica no tratamento de MMCDb em AR. Isto denota uma diferença no perfil, e consequentemente nas possíveis respostas de pacientes que fazem parte de EC com o TOC, comparados àqueles submetidos ao acompanhamento e tratamento clínicos convencionais (vida real) com o medicamento biológico em questão.

Com relação ao critério de Jadad (TABELA 5), a maior parte dos estudos atingiu pontuação 3 ou 4, e no risco de viés da Cochrane (FIGURA 9) a maior parte atingiu baixo risco de viés no cegamento dos pacientes e dos desfechos, contudo, todos tiveram alto risco de viés para outras causas em virtude do financiamento por indústrias farmacêuticas.

TABELA 5 - INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO TOCILIZUMABE (continua)

Artigos Autor, ano [Jadad] Nome do EC	Dura- ção do EC	Local	Grupos TOC	Meds. em assoc.	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações			Outros motivos de descontinuação
					Média idade (anos)	% mulhe- res	Tempo da AR (anos)	Hist. uso de biológ.		T	Inef.	EA	
Choy, 2002 (61) [4] (MRA)	24	Japão	0.1mg/kg IV DU	Cortic.	54,6	66,7	17	N	9	0	NA	0	Morte (1)
			1 mg/kg IV DU	Cortic.	55,7	77,8	6	N	9	1	NA	1	
			5 mg/kg IV DU	Cortic.	57,2	77,8	14	N	9	1	NA	1	
			10 mg/kg IV DU	Cortic.	61,5	71,4	13	N	7	0	NA	0	
			Placebo DU	Cortic.	61,8	45,4	14	N	11	1	NA	1	
Nishimoto, 2004 (62) [3] SAMURAI (MRA)	12	Multicêntrico (Japão)	4 mg/kg IV	N	53,5	74,1	7,3	NI	54	2	1	0	Prod. Ac. anti-TOC (1)
			8 mg/kg IV		56,0	83,6	8,3		55	4	0	2	Prod. Ac. anti-TOC (1), não adesão (1)
Maini, 2006 (63) [4] CHARISMA	4	Europa (M)	2 mg/kg IV	Cortic.	52,2	83,0	0,77	0,04% anti-TNF	53	15	6	4	Outras causas (5)
			4 mg/kg IV	Cortic.	49,3	75,9	0,82		54	12	5	6	Outras causas (1)
			8 mg/kg IV	Cortic.	50,1	73,1	0,77		52	9	2	5	Outras causas (2)
			2 mg/kg IV	MTX*, cortic.	49,2	86,5	0,78		52	6	1	3	Outras causas (2)
			4 mg/kg IV	MTX*, cortic.	50,2	75,5	0,65		49	9	1	6	Outras causas (2)
			8 mg/kg IV	MTX*, cortic.	50,1	78,0	0,89		50	9	1	6	Outras causas (2)
			Placebo	MTX*, cortic.	50,9	77,6	0,94		49	12	6	4	Outras causas (2)
Nishimoto, 2007 (64) [4]	52	Multicêntrico (Japão)	Não biológ.	MTX 30%, MTX + outros MMCDs 37%), prednisona	53,1	82,1	2,4	N (pelo menos nos últimos 3 meses)	145	14	3	5	Recusa de tratamento (4), violação do protocolo (2)
			8 mg/kg IV	N	52,9	79,6	2,2		157	23	1	17	Perda do consentimento (1), perda do critério de inclusão (1), prod. Ac. anti-TOC (3)
Genovese, 2008 (65) [3] TOWARD	24	Multicêntrico	8 mg/kg IV	Qualquer MMCDs	53	81	9,8	N	805	53	NI	32	Mortes (2), outras causas (21)
			Placebo		54	84	9,8		415	45	NI	8	Mortes (2), outras causas (35)

TABELA 5 – INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO TOCILIZUMABE (continuação)

Artigos Autor, ano [Jadad] Nome do EC	Dura- ção do EC	Local	Grupos TOC	Meds. em assoc.	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações			Outros motivos de descontinuação
					Média idade (anos)	% mulhe- res	Tempo da AR (anos)	Hist. uso de biológ.		T	Inef.	EA	
Emery, 2008 (66) [3] RADIATE	24	Multicêntrico (América do Norte e Europa Occidental)	8 mg/kg IV	MTX (único MMCDs possível), cortic.	53,9**	84**	12,6**	100% 1 a 3 anti- TNF	175	23	4	11	Outras causas (8)
			4 mg/kg IV		50,9**	81**	11,0**		163	25	6	10	Outras causas (9)
			Placebo		53,4**	79**	11,4**		160	33	19	10	Outras causas (4)
Smolen, 2008 (67) [2] OPTION	24	Multicêntrico (73 centros em 17 países)	4 mg/kg IV	MTX	51,4	82	7,4	10% anti- TNF	213	28	NI	12	Outras causas (16)
			8 mg/kg IV		50,8	85	7,5	5% anti- TNF	205	14	NI	12	Outras causas (2)
			Placebo		50,6	78	7,8	9% anti- TNF	204	80	68	6	Outras causas (6)
Nishimoto, 2009 (68) [3] SATORI	24	Japão (M)	8mg/kg IV	MTX_P*	52,6	55	8,5	N	61	7	1	2	Violação do protocolo (2) Má adesão (2)
			Placebo	MTX*	50,8	48	8,7	N	64	31	20	3	Má adesão (4) Desejo do paciente (3) Violação do protocolo (1)
Nishimoto, 2009 (69) STREM - Extensão	260	Japão	8mg/kg IV	Cortic., AINE	54,3	76,2	9,9	NI	143	49	1	32	Desejo do paciente (8) Prod. Ac. anti-TOC (1) Outras causas (5)
Jones, 2010 (70) [3] AMBITION	24	Multicêntrico (EUA, Canadá, e Israel)	8 mg/kg IV	N	50,7	83	6,4	N	288	20	NI	11	Morte (3), outras causas (9)
			MTX		50,0	79	6,4		284	33	NI	15	Morte (1), outras causas (18)
			Placebo		NI	NI	NI		101	32	NI	NI	Terapia de resgate (14)
Burmester, 2011 (71) [1] TAMARA	24	Alemanha	8 mg/kg IV	MTX, LEF, GC	NI	75,5	NI	41,6% anti-TNF	286	37	NI	26	Violação de protocolo (11)

TABELA 5 – INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO TOCILIZUMABE (continuação)

Artigos Autor, ano [Jadad] Nome do EC	Dura- ção do EC	Local	Grupos TOC	Meds. em assoc.	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações			Outros motivos de descontinuação
					Média idade (anos)	% mulhe- res	Tempo da AR (anos)	Hist. uso de biológ.		T	Inef.	EA	
Kremer, 2011(72) [3] LITHE	52	Multicêntrico	8 mg/kg IV	MTX*, cortic.	53,4	82	9,3	10,8% anti-TNF	398	NI	2	33	Morte (4)
			4 mg/kg IV		51,4	84	9,4	12,3% anti-TNF	399	NI	1	28	
			Placebo		51,3	83	9,0	11,5% anti-TNF	393	NI	12	11	Morte (2), outras causas (11)
Yazici, 2012(73) [4] ROSE	24	Multicêntrico (Américas do Norte e Sul, Australasia e Europa)	8 mg/kg IV	Qualquer MMCDs	55,2	79,5	8,62	37,9% 1 a 3 anti-TNF	409	56	8	20	Morte (3), perda do critério de inclusão (2), violação do protocolo(4), recusa de tratamento (10), falta de retorno (6), outras causas (3)
			Placebo		55,8	83,9	8,52	38,0% 1 a 3 anti-TNF	205	88**	62	8	Perda do critério de inclusão (2), violação do protocolo(2), recusa de tratamento (12), falta de retorno (2)
Fleischmann, 2013(74) [4] LITHE	104	NI	8 mg/kg IV	MTX	52	82 a 84	9,3	NI	399	133	NI	97	Morte (8)
			4 mg/kg IV				9,4		399	89	NI	44	Morte (1)
			MTX				9,0		392	248	196	12	Morte (1)
Gabay, 2013(75) [4] ADACTA	24	Multicêntrico (Américas do Norte e Sul, Australasia e Europa)	8 mg/kg IV	ADA_P*	54,4	79	7,3	N	163	31	7*	9	Morte (2), recusa de tratamento (3), falta de retorno (3)
Dougados, 2013(76) [4] ACT-RAY	24	NI	8 mg/kg IV	MTX*, cortic.	53,0	81,9	8,2	N	277	19	NI	11	Morte (2), outras causas (6)
			8 mg/kg IV	MTX_P*, cortic.	53,6	78,6	8,3		276	26	NI	8	Morte (2), outras causas (16)
Dougados, 2014(77) [3] ACT-RAY	54	NI	8 mg/kg IV	MTX	53,0	81,9	8,2	N	277	34	5	21	Mortes (2), outras causas (8)
			8 mg/kg IV	Placebo	53,6	78,6	8,3		276	47	12	17	Mortes (2), outras causas (18)

TABELA 5 – INFORMAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ELEGÍVEIS SOBRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO TOCILIZUMABE (continuação e conclusão)

Artigos Autor, ano [Jadad] Nome do EC	Dura- ção do EC	Local	Grupos TOC	Meds. em assoc.	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações			Outros motivos de descontinuação
					Média idade (anos)	% mulhe- res	Tempo da AR (anos)	Hist. uso de biológ.		T	Inef.	EA	
Ogata, 2014 (78) [3] MUSASHI	24	Japão	162 mg SC 1x/2 sem.	N	52,1	83,6	7,3	S e N (permitid o uso prévio de anti-TNF)	173	26	3	3	Perda do consentimento (2), violação do intervalo da dose (1), violação do med. concomitante (6), outras causas (15)
			8 mg/kg IV	N	51,8	82,1	8,0		173	29	1	9	Perda do consentimento (1), violação do intervalo da dose (1), violação do med. concomitante (13), outras causas (17)
Burmester, 2014 (79) [3] SUMMACTA	24	Multicêntrico	162 mg SC 1x/2 sem.	MTX	52,4**	82,6**	8,7**	22,5%	631	59	11	30	Violação do protocolo (5), perda do consentimento (9), perda do desfecho (2)
			8 mg/kg IV	MTX	52,5**	82,7**	8,7**	21,6%	631	67	8	42	Decisão do paciente (5), perda do critério de inclusão (3), perda do desfecho (1), morte (1)

EC = ensaio clínico; Meds. em assoc. = medicamentos em associação; Hist. uso de biológ. = histórico de uso de medicamentos biológicos; T = total; Inef. = ineficácia; EA = eventos adversos; IV = intravenoso; SC = subcutâneo; MTX = metotrexato; cortic. = corticóide; HYC = hidroxicloroquina; SSZ = sulfassalazina ; _P* = medicamento na forma de placebo; Ac. = anticorpos; DU = dose única; NI = não informado; *uso obrigatório; **dados não contemplaram a população total do grupo.

FONTE: O autor (2015)

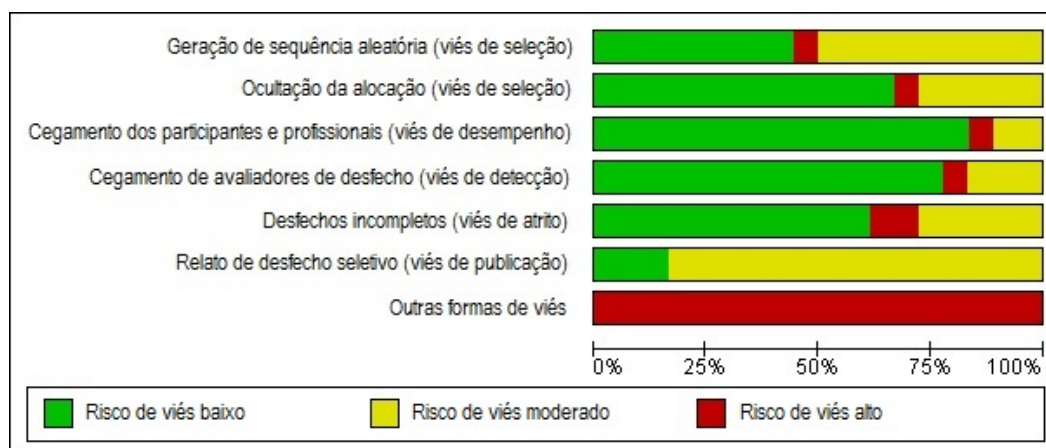


FIGURA 9 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE PARA OS ENSAIOS CLÍNICOS COM TOCILIZUMABE

FONTE: O autor (2015)

Com a finalidade de comparar os EC dos MMCDb nos desfechos de interrupção, foram estruturadas meta-análises diretas. Para isto, foram selecionados estudos com menores diferenças entre si, a fim de melhorar a comparabilidade entre eles. Portanto, para o medicamento ABA, todos os EC meta-analisados tiveram período de duração de 52 semanas, dose de 10mg/kg/dose, com possibilidade do paciente fazer uso de associação de qualquer MMCDs (incluindo o MTX), assim como de corticóides, possuindo ou não histórico de falha à MMCDb. Já para o TOC, o período de duração dos EC agrupados foi de 24 semanas, na dose de 8mg/kg/dose, com a possibilidade de associação de qualquer MMCDs (incluindo o MTX), assim como de corticóides, com ou sem histórico de falha à qualquer biológico. Todas essas publicações apresentaram o placebo como grupo controle. No caso do RIT, em detrimento da variabilidade da dose, frequência, e associações, não foi possível inserir tais estudos nas meta-análises a seguir.

Quatro estudos do ABA (33,37,40,42) e quatro estudos do TOC (65–67,73) compuseram a meta-análise do desfecho número total de interrupções (GRÁFICO 2). No período de 52 semanas não houve diferença significativa entre o número de interrupções do ABA e placebo (OR 1,36; IC 95%: 0,78 – 2,38), e o valor de heterogeneidade entre os estudos foi alto ($I^2 = 71\%$), provavelmente devido à diferenças no histórico de falhas prévias com biológicos.

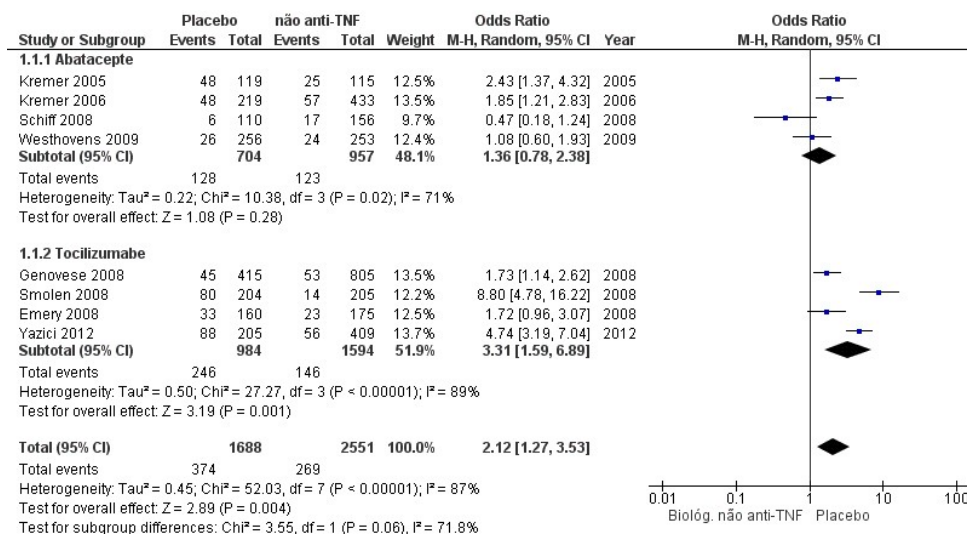


GRÁFICO 2 - INTERRUPTÕES TOTAIS DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE E TOCILIZUMABE EM ENSAIOS CLÍNICOS

FONTE: O autor (2015)

Para o mesmo desfecho, no caso do TOC, a heterogeneidade também foi alta ($I^2 = 89\%$), possivelmente pelo mesmo motivo, contudo, o valor de OR aponta para uma chance em torno de três vezes maior de interrupção no grupo placebo comparado ao intervenção (OR 3,31; IC 95%: 1,59 – 6,89).

No caso das interrupções de tratamento em detrimento às questões relacionadas à ineficácia (GRÁFICO 3), o ABA não apresentou diferença significativa em relação ao placebo (OR 1,51; IC 95%: 0.48 – 4.77), contudo em tratamento com TOC esta descontinuação tem em torno de 11 vezes menos chances de ocorrer do que com o placebo (OR 11,91; IC 95%: 3,26 – 43,49). É importante ressaltar que em ambos os casos a heterogeneidade foi alta (I^2 acima de 70%), e que dois estudos do TOC não apresentaram informações de interrupções por ineficácia (65,67), restringindo a apenas 2 estudos avaliados (66,73), enfraquecendo tal estimativa.

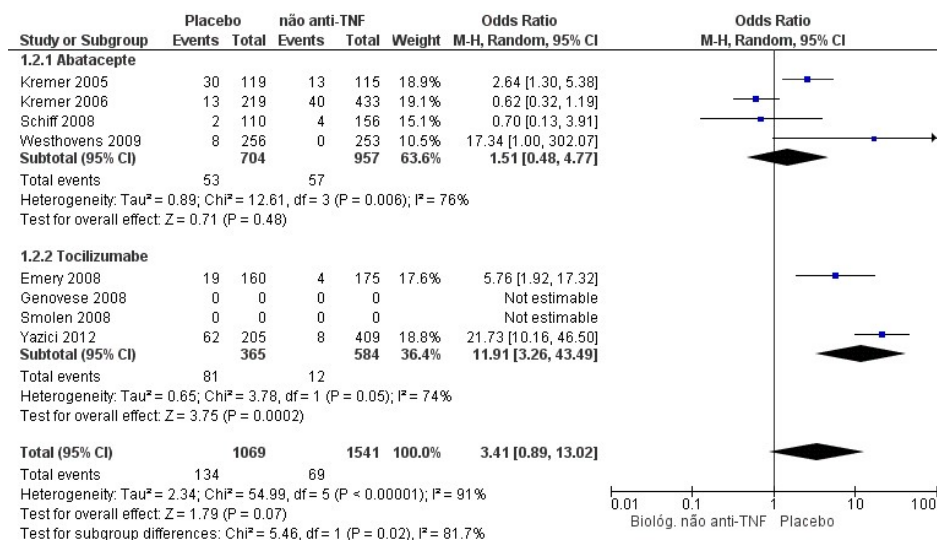


GRÁFICO 3 - INTERRUPÇÕES POR INEFICÁCIA DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE E TOCILIZUMABE EM ENSAIOS CLÍNICOS

FONTE: O autor (2015)

Ao avaliar as interrupções de tratamento associadas a eventos adversos (GRÁFICO 4), tanto o ABA quanto o TOC não apresentaram diferença significativa em relação ao placebo pelo fato dos diamantes terem tocado a linha da nulidade (ABA OR 0,59; [0,14 – 2,58] IC 95%; TOC OR 0,65; [0,42 – 1,01] IC 95%). Apenas para este desfecho o TOC apresentou heterogeneidade nula ($I^2 = 0\%$).

Assim, como o fato do histórico de uso/falha à MMCDb não ter sido diferenciado para estas análises, talvez o mesmo interfira sobre as chances de descontinuação do tratamento por ineficácia (quanto maior o número de biológicos diferentes que o paciente fez uso, maior a chance de haver nova falha) (80), entretanto com relação à interrupção por eventos adversos, é possível propor que esta não está diretamente relacionada com a existência ou não desse uso prévio.

A realização da análise de sensibilidade (retirada hipotética de cada estudo da meta-análise para verificar sua influência no resultado final) para cada um dos gráficos das meta-análises diretas descritas foi feita. Entretanto não foi verificada nenhuma modificação nos resultados finais obtidos, assim como não ocorreu influência significativa sobre os valores de I^2 .

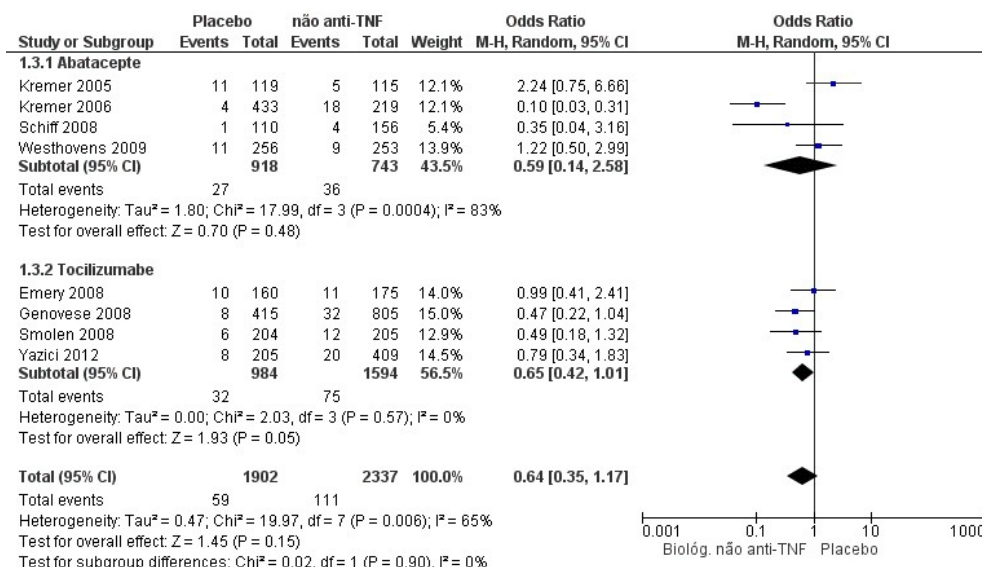


GRÁFICO 4 - INTERRUPÇÕES POR EVENTOS ADVERSOS DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE E TOCILIZUMABE EM ENSAIOS CLÍNICOS
FONTE: O autor (2015)

3.4.3 Análises dos Estudos de Coortes

Todas as 20 coortes cujos dados foram extraídos (30,81–99) encontram-se na TABELA 6, com as avaliações de qualidade aplicadas (TABELA 7). A escala NOS (TABELA 7) mostrou que uma porção significativa destes estudos não pontuou no quesito comparabilidade entre as coortes, o que ocorreu ou pela ausência de coorte comparadora (82–84,89,90,99), ou apesar da presença da mesma, houveram outros motivos que inviabilizaram a coleta. Dentre esses outros motivos, está, por exemplo, o caso de não haver comparação com outro medicamento biológico, mas sim com grupos utilizando o mesmo biológico mas com associações de MMCDs variados (87).

No estudo de Takahashi e colaboradores (2013), não foi possível coletar dados dos grupos comparadores (com e sem associação à MTX, e com e sem histórico de uso de MMCDb), visto que os resultados de descontinuação avaliados só foram fornecidos para a população total (85). Já em uma das coortes do TOC, houve apresentação de grupos comparadores em função à valores de proteína C reativa diferentes dos tempos de 4 e de 12 semanas do estudo, que também não teve a coleta realizada (96). E, no caso do artigo de Wakabayashi e colaboradores

de 2013 (97), apesar dos dados basais terem sido fornecidos separadamente para os pacientes com histórico de falha ou ao INF ou ao ETA, os desfechos avaliados neste estudo (interrupções) só foram descritos para a população total.

TABELA 6 - INFORMAÇÕES DAS COORTES ELEGÍVEIS PARA OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ABATACEPTE, RITUXIMABE E TOCILIZUMABE (*continua*)

Artigos (Autor, ano)	Duração e temporalidade da coorte	Compara- dor(es)	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações				Outros motivos de descontinuação
			Média idade (anos)	% mulhe- res	Tempo da AR (anos)	Hist. uso de biológ.		T	Inef.	EA	Rem	
Abatacepte												
Leffers, 2011(100)	37 sem. (P)	TOC	55	77,3	8,5	93% anti-TNF	150	68	54*	17*	1	outras causas (3)
Ogale, 2011(81)	1 ano (R)	ETA, ADA, INF	52,8	83,5	NI	100% 1 biológ.	398	211	NI	NI	NI	
Walker, 2011(82)	6 meses (R)	N	61,2	71,4	13,2	100% 2 biológ. (1 anti-TNF e RIT)	28	8	6	1	NI	desejo do paciente (1)
Cortejoso-Fernández, 2012(83)	10.4 meses (NI)	N	50	93,8	14	68,8% anti-TNF	16	10	6	2	NI	interrupções temporárias (4, cirurgia bariátrica, cirurgia ortopédica, infecção, e neutropenia)
Horák, 2013(84)	5 anos (P)	N	51	80,2	14	NI	162*	56	35	11	2	morte (2); desejo do paciente (1); outras causas (5)
Takahashi, 2013(85)	24 sem. (A)	IC	63,5	76,9	11,3	55,2% biológ.	143	24	15	6	NI	desejo do paciente (2)
Rituximabe												
Blom, 2011(86)	12 meses (R)	anti-TNF	55,6	73	10,9	100% 2 anti-TNF	90	11	10	1	NI	
Chatzidionysiou, 2012(87)	12 meses (R)	IC	51,9	81,3	11,7	95% biológ.	1195	NI	NI	NI	NI	morte (1 pneumonia por aspiração)
Kekow, 2012(88)	197 dias (R)	anti-TNF	57	73,3	7,3	100% 1 anti-TNF	90	NI	NI	2	NI	
Tocilizumabe												
Koike, 2011(89)	28 sem. (NI)	N	NI	NI	NI	S e N	3881	NI	NI	NI	NI	Mortes (25)
Leffers, 2011(100)	24 sem. (P)	ABA	56	76,4	9	93% pelo menos 1 anti-TNF	178	39	20*	12*	1	outras causas (7)
Takeuchi, 2011(101)	52 sem. (R)	N	59,1	84,3	12,4	NI	232	67	21	38	1	outras causas (7)
Wakabayashi, 2011(102)	24 sem. (R)	C/ hist. falha anti-TNF	60,1	76,1	6,6	N	46	NI	NI	2	NI	
		S/ hist. falha anti-TNF	57,6	86,9	8,2	100% anti-TNF	61	NI	NI	5	NI	
Sakai, 2012(92)	1 ano (P)	INF, ETA	59,8	80,4	10,3	53,6% biológ.	168	51	23	23	2	outras causas (3)

TABELA 6 – INFORMAÇÕES DAS COORTES ELEGÍVEIS PARA OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ABATACEPTE, RITUXIMABE E TOCILIZUMABE (continuação e conclusão)

Artigos (Autor, ano)	Duração e temporalidade da coorte	Compara- dor(es)	Características dos pacientes				Nº de paci- entes	Nº de descontinuações				Outros motivos de descontinuação
			Média idade (anos)	% mulhe- res	Tempo da AR (anos)	Hist. uso de biológ.		T	Inef.	EA	Rem	
Tocilizumabe (continuação)												
Wakabayashi, 2012(93)	48 sem. (R)	ETA	54,6	87	6,8	100% INF	23	NI	1	0	NI	
Hishitani, 2013(94)	1 a 2 anos (R)	ETA, INF, ADA	56,6	82,5	7,71	NI	97	27	5	18	2	outras causas (2)
Kaufmann, 2013(95)	6 meses (R)	anti-TNF	58,3	84,1	9,6	S (1 biológ.) e N	126	13	9	NI	NI	desejo do paciente (8), decisão médica (4)*
Kojima, 2013(96)	52 sem. (A)	IC	59**	78,7	7,9**	60,7% anti-TNF	134	31	5	12	NI	desejo do paciente (2), perda do desfecho (12)
Wakabayashi, 2013(97)	52 sem. (R)	IC	59,9	78,8	7,5	100% ETA ou INF	33	18	2	1	NI	outras causas (15)
Yuasa, 2013(98)	48 sem. (R)	ETA, INF, ADA	59,6	87,5	9,5	NI	9	4	2	2	NI	
Pers, 2014(103)	6 meses (R)	N	55,2	81,4	15,9	87,3% biológ.	204	39	11	13	NI	perda do desfecho (15)

Hist. uso de biológ. = histórico de uso de medicamentos biológicos; Nº = número; Inef. = ineficácia; EA = eventos adversos; Rem. = Remissão; P = Prospectivo; R = Retrospectivo; A =Ambidirecional; NI = Não informado; S = Sim; N = Não; IC = impossibilidade de coleta; * alguns pacientes interromperam o tratamento por mais de um motivo; **valores em mediana.

FONTE: O autor (2015)

TABELA 7 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS DE COORTE PELA FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA

Artigos (Autor, ano)	Escala Newcastle-Ottawa							
	Seleção (◆◆◆◆)			Comparabilidade(◆)		Desfechos (◆◆◆)		
	Representati- vidade da exposição da coorte (◆)	Seleção da coorte não exposta (◆)	Verificação da exposição (◆)	Demonstração da ausência do desfecho no início (◆)	Desenho da análise entre as coortes (◆)	Verificação (◆)	Duração do desfecho (◆)	Adequa- ção dos desfe- chos (◆)
Abatacepte								
Leffers, 2011	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	-
Ogale, 2011	◆	◆	◆	-	◆	◆	◆	-
Walker, 2011	◆	-	◆	◆	-	-	◆	◆
Cortejoso-Fernández, 2012	-	-	◆	◆	-	◆	◆	◆
Horák, 2013	◆	-	◆	◆	-	◆	◆	◆
Takahashi, 2013	◆	◆	◆	◆	-	◆	◆	◆
% de pontuação do item para ABA	83,3	50	100	83,3	33,3	83,3	100	66,7
Rituximabe								
Blom, 2011	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Chatzidionysiou, 2012	◆	◆	◆	◆	-	◆	◆	-
Kekow, 2012	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	-
% de pontuação do item para RIT	100	100	100	100	66,7	100	100	33,3
Tocilizumabe								
Koike, 2011	◆	-	-	-	-	-	◆	◆
Leffers, 2011	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Takeuchi, 2011	◆	-	◆	◆	-	◆	◆	◆
Wakabayashi, 2011	◆	◆	-	◆	-	-	◆	-
Sakai, 2012	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Wakabayashi, 2012	◆	◆	-	◆	◆	-	◆	◆
Hishitani, 2013	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Kaufmann, 2013	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Kojima, 2013	◆	◆	◆	◆	-	-	◆	◆
Wakabayashi, 2013	-	◆	-	◆	-	-	◆	◆
Yuasa, 2013	◆	◆	-	◆	◆	-	◆	◆
Pers, 2014	◆	-	◆	◆	-	◆	◆	◆
% de pontuação do item para TOC	91,7	75	58,3	91,7	50	50	100	91,7
% de pontuação do item TOTAL	90,5	71,4	76,2	90,5	47,6	66,7	100	76,2

FONTE: O autor (2015)

Abatacepte

Seis publicações de coorte (30,81–85) tiveram suas informações extraídas (TABELA 6), e a aplicação da escala de avaliação de qualidade NOS foi aplicada (TABELA 7). Destes estudos, com relação a temporalidade, dois foram desenvolvidos de forma prospectiva, dois retrospectiva, um ambidirecional (prospectivo e retrospectivo) e um não foi informado. Todas as coortes apresentaram uma população com pelo menos 55% dos pacientes com histórico de uso prévio à MMCDb, com a proporção de mulheres superior à 70%, faixa etária mínima de 50 e máxima de 63,5 anos (média 55,6 anos com desvio padrão de 3,5), e a maioria com tempo de diagnóstico da AR maior que 10 anos. O tempo de duração das coortes variou de 24 semanas (85) até 5 anos (84) entre as publicações.

O estudo de Cortejoso-Fernández e colaboradores (2012) (83) foi desenvolvido em uma unidade hospitalar de 1500 leitos, com uma população pequena (16 pacientes) em uso de ABA. Este foi um dos únicos estudos que descreveu o conceito adotado para interrupção temporária (por até 7 dias) ou interrupção definitiva (mais de 7 dias).

O estudo de Leffers (2011) (30) por ter utilizado como comparador uma coorte de pacientes em uso de TOC, teve sua informação extraída novamente para este segundo medicamento. E embora o número de pacientes avaliados pelo estudo de Ogale (2011) (81) ter sido numericamente superior aos demais, o mesmo só informou a quantidade final de pacientes que descontinuaram o tratamento, sem detalhar os motivos que levaram a tal.

Apenas duas publicações relataram juntas um total de três pacientes que interromperam a terapia biológica por terem atingido a remissão da patologia (30,84), enquanto que três delas relataram como motivo de interrupção do tratamento o desejo do paciente (85,95,96).

Rituximabe

Apenas três artigos (86–88) foram analisados (TABELAS 6 e 7), e destes, dois apresentaram coorte comparadora como grupo em tratamento com biológicos anti-TNF. Tais estudos fizeram a comparação de duas populações que já tinham histórico de falha com MMCDb anti-TNF, com o objetivo de verificar se haveria melhor resposta ou não a um segundo ou terceiro anti-TNF ou ao RIT (86,88).

O perfil da população dos três estudos não variou em relação aos demais estudos já analisados (maioria mulheres, faixa etária média de 52,5 anos e desvio padrão 2,6, com mais de 7 anos de patologia), mas merece destaque o fato de 95% ou mais dos grupos apresentarem histórico de falha com medicamentos biológicos. Tal condição prévia ocorre em decorrência da recomendação de diferentes guias em AR sobre o uso do RIT apenas por pacientes que não responderam à outras estratégias de MMCDb.

Duas coortes tiveram tempo de duração de 12 meses (86,87). Uma destas teve como fonte de informação 10 registros europeus (87), enquanto outra de duração de 197 dias, apresentou dados oriundos da Alemanha (88). Em nenhum dos estudos foi descrita a ocorrência de interrupção do tratamento por remissão da AR.

Tocilizumabe

Doze estudos tiveram seus dados extraídos (30,89–99), cuja média da idade foi 57,7 anos (desvio padrão 2,0), com pelo menos 76% da população de mulheres e 6 anos do diagnóstico da doença (TABELAS 6 e 7). Apenas um estudo avaliou pacientes sem nenhum histórico anterior de uso de qualquer MMCDb (91) este que foi utilizado inclusive como grupo comparador. Tal perfil está de acordo com o que grande parte dos guias em AR recomenda, em relação ao uso do TOC apenas após falha com algum anti-TNF (3,7). O tempo de acompanhamento das coortes variou de 24 semanas (91) a 2 anos (94), e quatro publicações relataram casos de

descontinuação do TOC pelo fato dos pacientes atingirem a remissão da AR (30,90,92,94).

Como já relatado, grande parte dos estudos de coorte dos três medicamentos avaliados ou não apresentaram qualquer grupo comparador, ou ainda utilizaram grupos comparadores extremamente variáveis. Sendo assim, seria inviável construir meta-análises diretas com o *software* Review Manager® como foi feito para compilação dos resultados dos EC. Portanto, para conseguir sumarizar os resultados nos estudos de coorte, foram realizadas meta-análises (com o *software* CMA®) em função das taxas de ocorrência das interrupções de tratamento, sejam elas o montante total (independente do motivo), descontinuação por motivos relacionados à ineficácia do tratamento, ou ainda em decorrência de eventos adversos. Assim como nos EC, tais motivos de falhas foram escolhidos em virtude da maior quantidade de relato dos mesmos nos artigos elegíveis.

Antes de descrever as meta-análises dos estudos de coorte, vale ressaltar a impossibilidade de extração de informações de alguns estudos, seja pela ausência de dados (81,87–89,91,93,95), ou por outros motivos como tempo de duração incerto da coorte (94), ou ainda para retirar o risco de duplicidade de relato quando a coorte utilizou mais de uma fonte de informação (unidades de farmácia comercial e estabelecimentos hospitalares) (84). A não inserção de tais estudos nas meta-análises foi feita para minimizar a ocorrência de possíveis erros ou vieses, como por exemplo, a duplicidade de pacientes.

Em virtude da inviabilidade da estruturação de meta-análise com poucos estudos, não foram colocados nas mesmas os estudos do RIT, mas apenas os do ABA e TOC, cujos resultados foram comparados através da classificação dos medicamentos como subgrupos de análise, e utilizando a duração da coorte em meses como moderador.

É fundamental levar em consideração que a heterogeneidade alta esperada pode ser justificada pela variabilidade dos desenhos das coortes, visto que se tratam de estudos observacionais, não há controle do fator de exposição e são acompanhamentos da vida real de pacientes (maioria não controlados).

Inicialmente foi estruturada uma meta-análise para o desfecho número total de interrupções por grupo (GRÁFICO 5). Foi possível, ao observar individualmente cada um dos estudos, identificar que, principalmente para o medicamento ABA, quanto maior o tempo de duração da coorte, maior foi a taxa de descontinuação do tratamento. Todavia, apesar do valor final para a taxa do evento do ABA ser superior ao do TOC (39,1% e 25,9%), o IC foi sobreponível (IC 95%: 26,9 – 52,8% e IC 95%: 18,5 – 34,1%], respectivamente) e os valores de p do subgrupo ABA (0,118) e do comparador dos subgrupos (0,010) não foram significativos ($p > 0,05$). Assim, não é possível estimar que haja qualquer diferença significativa entre a taxa total de interrupção entre estes dois MMCDb.

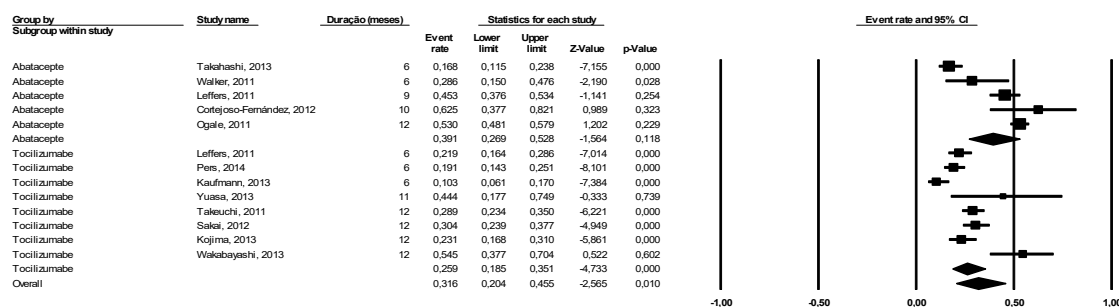


GRÁFICO 5 - INTERRUPÇÕES TOTAIS DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE E TOCILIZUMABE EM COORTES POR ORDEM CRESCENTE DE TEMPO DE DURAÇÃO
FONTE: O autor (2015)

Ao analisar as interrupções por ineficácia em estudos de coortes, o ABA apresentou uma taxa superior (24,1%) ao TOC (8,6%) (GRÁFICO 6), mesmo levando em consideração os IC (ABA IC 95%: 11,4 – 43,7%; TOC 6,2 – 11,8%), e o valor de p só não foi significativo para o subgrupo ABA (subgrupos ABA 0,012 e TOC $< 0,001$, e comparador dos subgrupos $p < 0,001$). Apesar da heterogeneidade inerente aos estudos, foi possível visualizar a ocorrência de interrupção por ineficácia nos pacientes tratados com TOC ser inferior a do ABA, o que também foi notado na meta-análise dos EC comparando os biológicos ao placebo (GRÁFICO 3). Além disso, novamente de forma mais clara no subgrupo ABA, quanto maior foi o tempo de duração do estudo, maiores as taxas de interrupção (GRÁFICO 6).

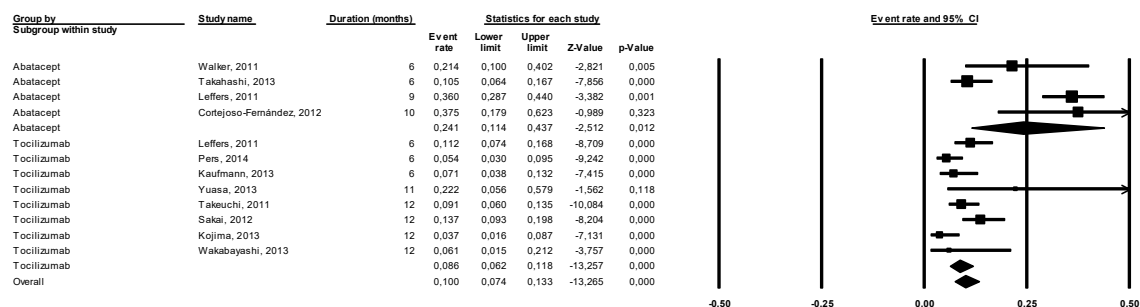


GRÁFICO 6 - INTERRUPÇÕES POR INEFICÁCIA DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE E TOCILIZUMABE EM COORTES
FONTE: O autor (2015)

Assim como no total de interrupções, não foi identificada diferença significativa entre as taxas de interrupções ocasionadas por eventos adversos do ABA (7,7% com IC 95%: 4,1 – 13,8%, $p < 0,001$) e TOC (9,5% com IC 95%: 6,7 – 13,4%, $p < 0,001$) (GRÁFICO 7). O incremento desta taxa de interrupção em função a duração da coorte (em meses) não foi tão expressivo quanto os anteriores analisados.

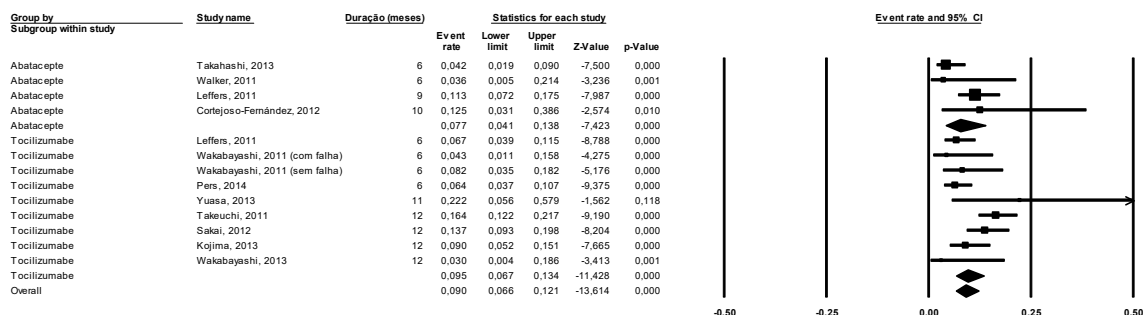


GRÁFICO 7 - INTERRUPÇÕES POR EVENTOS ADVERSOS DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE E TOCILIZUMABE EM COORTES
FONTE: O autor (2015)

3.4.4 Comparações entre Ensaios Clínicos e Estudos de Coortes

Com a finalidade de comparar diretamente os resultados de interrupção de coortes e EC para cada um dos medicamentos, foram estruturadas meta-análises com os valores de taxas de ocorrência dos eventos. Logo, puderam ser incluídos todos os EC que tivessem um grupo em tratamento com ou sem existência de grupo comparador. Assim, para uniformizar os achados, como a maioria dos estudos relatou que o uso do TOC preconizado foi na dose de 8mg/kg/dose, via intravenosa e frequência de 1x/4 semanas, e para o ABA 10mg/kg/dose intravenosa, foram tais grupos dos EC que serviram como fontes de dados para as análises abaixo.

Além disso, como é sabido que a condição de estudos controlados é totalmente diferente de estudos de vida real, não realizamos a comparação da frequência do total de interrupções por tipo de desenho de estudo. Poderia ser questionado que, muitos motivos que levariam o paciente a interromper o tratamento com MMCDb na prática clínica verdadeira, não estariam presentes nos EC, podendo levar à uma errônea percepção de superioridade do desfecho no primeiro. Por isso, as meta-análises estruturadas para comparar as taxas de interrupção de tratamentos cujos subgrupos foram os tipos de estudo, utilizaram motivos que levaram à interrupção do tratamento que estavam presentes em ambos os universos (ineficácia e eventos adversos).

Ao verificar o GRÁFICO 8, é possível perceber que, as interrupções de tratamento com ABA por ineficácia ocorrem com frequência aproximadamente quatro vezes maior em coortes (24,0% com IC 95%: 12,2 – 41,8%) do que em EC (5,6% com IC 95%: 3,5 – 8,9). O nível de significância foi atingido para cada subgrupo ($p = 0,006$ no subgrupo de coortes e $p < 0,001$ no subgrupo de EC), assim como na comparação entre estes ($p = 0,016$). Embora aparentemente nos estudos de coortes (vida real) tenha ocorrido o incremento deste desfecho com o aumento do tempo de duração, o mesmo pôde ser tão claramente evidenciado nos EC.

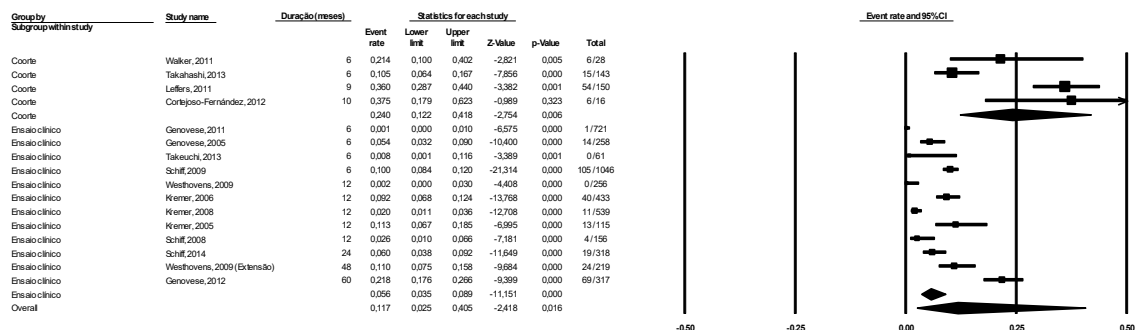


GRÁFICO 8 - INTERRUPÇÕES POR INEFICÁCIA DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE EM COORTES E ENSAIOS CLÍNICOS

FONTE: O autor (2015)

Para as descontinuações de tratamento com ABA por eventos adversos (GRÁFICO 9), as coortes também apresentaram como somatória do efeito valor superior (7,3%) aos EC (4,1%). Contudo, observando o IC (coorte com IC 95%: 3,1 – 16,6%; EC com IC 95%: 2,6 – 6,24%), tal diferença não foi representativa como nas interrupções por ineficácia (com valores de $p < 0,001$). Tal fato pode indicar que a ocorrência dos eventos adversos que levam à descontinuação do tratamento não é alterada pelo tipo de estudo, ou seja, pela condição controlada ou não da terapia. Além do que pode-se verificar que as incidências dos eventos adversos que promovem interrupção da terapia em EC e em estudos de coorte é muito parecida.

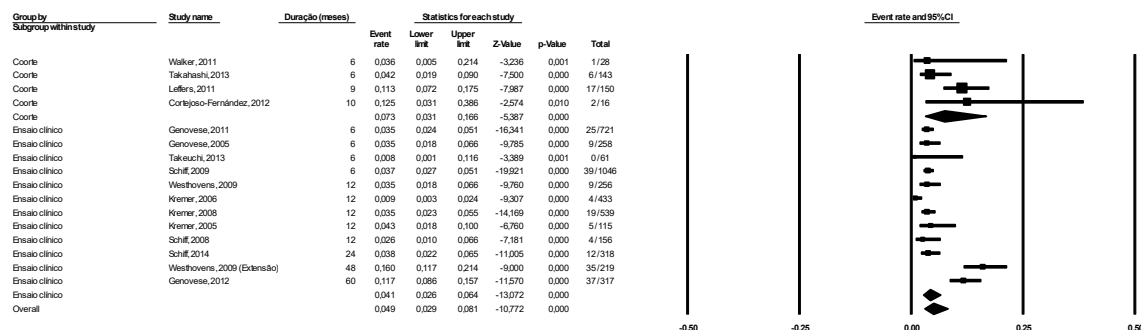


GRÁFICO 9 - INTERRUPÇÕES POR EVENTOS ADVERSOS DE TRATAMENTOS COM ABATACEPTE EM COORTES E ENSAIOS CLÍNICOS

FONTE: O autor (2015)

No caso do TOC, assim como no ABA, a taxa final de interrupções por ineficácia foi superior nos estudos de coorte (8,6% com IC 95%: 6,1 – 12,0%, $p <$

0,001) comparada aos EC (2,0% com IC 95%: 1,4 – 2,9%, $p < 0,001$) (GRÁFICO 10). Portanto, é possível propor que eventos de falha do tratamento podem continuar ocorrendo de forma tardia. E considerando que majoritariamente os EC são desenvolvidos por curtos períodos de tempo (lembrando que se trata de doença crônica e autoimune), os estudos observacionais podem fornecer informações mais verídicas a esse respeito.

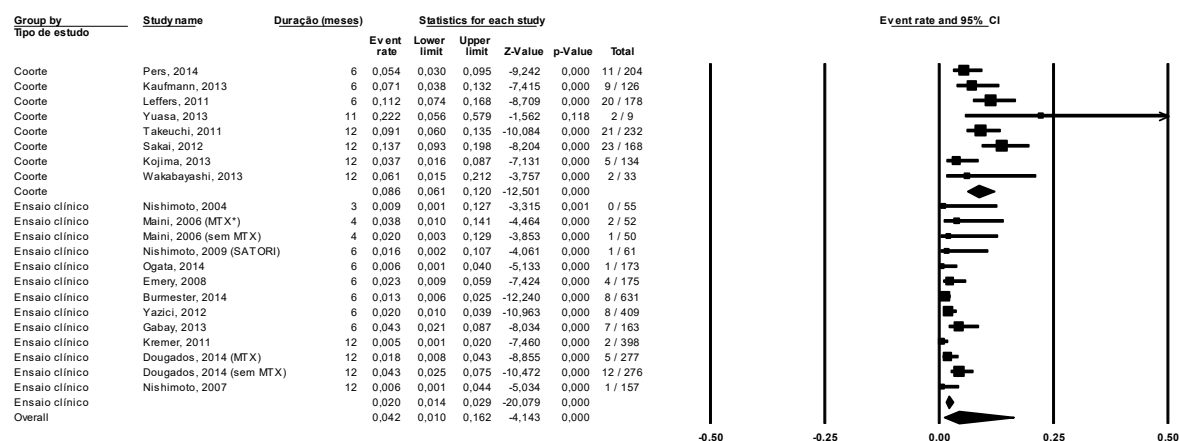


GRÁFICO 10 - INTERRUPÇÕES POR INEFICÁCIA DE TRATAMENTOS COM TOCIZUMABE EM COORTES E ENSAIOS CLÍNICOS

FONTE: O autor (2015)

Por sua vez, as interrupções de terapia biológica com TOC por eventos adversos (GRÁFICO 11), assim como com o ABA, não parecem ocorrer mais intensamente em estudos de vida real comparado à EC (coorte 9,2% com IC 95%: 5,6 – 14,7%, EC 7,8% com IC 95%: 5,7 – 10,7%). Os valores de p para cada um dos dois subgrupos (coortes e EC) e também a comparação entre eles obtiveram significância estatística ($p < 0,001$). Assim, é compreensível a proposição de que a parte representativa dos eventos adversos devem ocorrer de forma mais imediata, e nem sempre dependente do histórico do paciente (diferentemente dos casos de falha terapêutica). Tal fato é visualizado em EC de forma representativa do que ocorre na prática clínica.

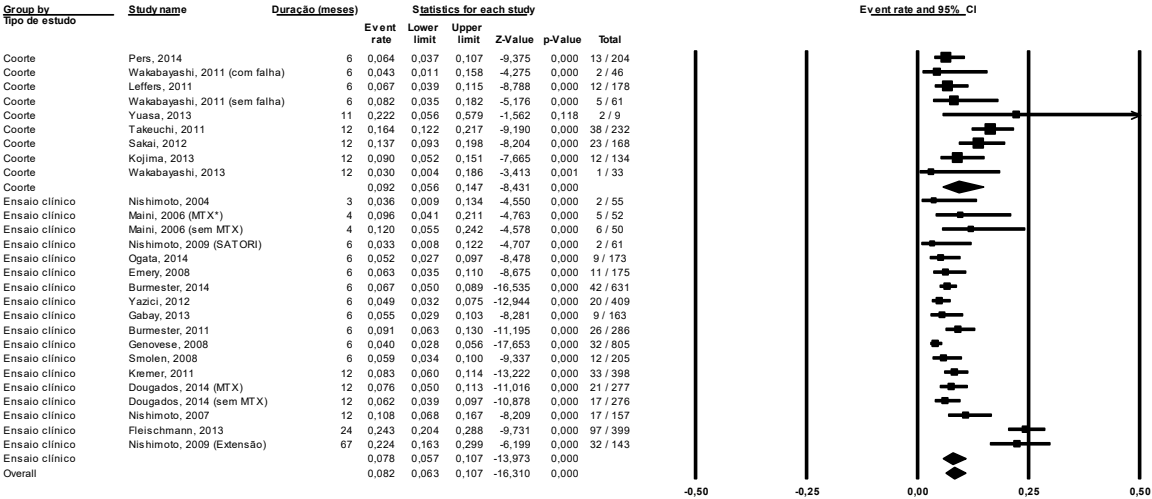


GRÁFICO 11 - INTERRUPÇÕES POR EVENTOS ADVERSOS DE TRATAMENTOS COM TOCILIZUMABE EM COORTES E ENSAIOS CLÍNICOS
FONTE: O autor (2015)

3.5 CONCLUSÃO

O perfil de prevalência dos pacientes com AR descrito na literatura (faixa etária média, gênero) coincidiu com o observado tanto nos EC como nos estudos de coortes. Entretanto, a limitação por parte de alguns EC do tempo de diagnóstico da doença para o início do tratamento, assim como a necessidade de ausência do histórico de uso de qualquer MMCDb, faz com que hajam diferenças significativas nas futuras respostas aos medicamentos.

Apesar da descrição dos motivos que levaram à interrupção dos não anti-TNF terem sido encontrados na maioria das publicações, entretanto, nem sempre os mesmos foram plenamente detalhados. Isto pode ter ocorrido tanto por falta de espaço disponibilizado para o artigo (que poderia ser solucionada pela disponibilização de material suplementar), falha de acesso à informações dos pacientes, e até mesmo por interesses dos autores em não destacar problemas nas terapias. Também foi quase inexistente a inserção da definição do que foi considerado interrupção na metodologia das publicações (sejam elas temporárias ou permanentes).

Estabelecer comparações entre os medicamentos, tipos de estudos, e tempo de duração destes, através do desenvolvimento de meta-análises, foi útil para verificar relações sobre as taxas de interrupções de tratamentos. De forma geral o ABA apresentou maiores prevalências em interrupções do tratamento do que o TOC, no que diz respeito às descontinuações pela ocorrência de eventos adversos e falta de eficácia. E, para ambos os medicamentos, as interrupções por ineficácia apresentaram taxas significativamente superiores nos estudos de coorte (vida real) comparado aos EC.

Entretanto, este trabalho apresentou algumas restrições, como o número limitado de publicações encontradas principalmente para os estudos observacionais e para o medicamento RIT. Outra limitação, foi a heterogeneidade alta verificada, o que dificultou as comparações. Diferentes fatores que nem sempre são usados como identificadores do grupo de pacientes nos estudos primários, podem ter contribuído para esta variabilidade, como o tempo de uso do MMCDb, a presença de

histórico de falha com outros biológicos, entre outros. Permanece a necessidade de relato e monitoramento dessas informações por parte dos estudos, assim como a possibilidade de aplicação de análises multivariadas para verificar se e como diferentes variáveis podem estar contribuindo simultaneamente. Para esse tipo de análise, é indispensável que um número maior de publicações esteja disponível.

Como perspectiva futura, por este trabalho ser parte de um projeto financiado pelo CNPq, informações dos MMCDb anti-TNF serão estudadas, e comparados com os encontrados com os não anti-TNF. De modo que continue havendo complementação de informações entre estudos experimentais e observacionais, promovendo a geração de melhores evidências no tratamento em AR, e fomentando a atualização de guias de prática clínica na área.

REFERÊNCIAS

1. Curtis J, Singh J. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. Clin Ther [Internet]. Elsevier Inc.; 2011; 33(6):679–707. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.05.044>
2. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Gorla R, Marchesoni A, Caporali R. Switching rheumatoid arthritis treatments: an update. Autoimmun Rev [Internet]. Elsevier B.V.; 2011; 10(7):397–403. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262393>
3. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 710 , DE 27 DE JUNHO DE 2013 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. [Internet]. Diário Oficial da União 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0710_27_06_2013.html
4. Rossi D, Modena V, Sciascia S, Roccatello D. Rheumatoid arthritis: Biological therapy other than anti-TNF. Int Immunopharmacol [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;27(2):185–8. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576915001216>
5. Tanaka T, Hishitani Y, Ogata A. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. Biologics [Internet]. 2014;8:141–53. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3984066&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
6. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 2013; 31(4 Suppl 78):S22–27. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129132>
7. National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 79 - Rheumatoid arthritis - The management of rheumatoid arthritis in adults. 2013.
8. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis [Internet]. 2014; 73(3):492–509. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3933074&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
9. Murad M, Montori V, Ioannidis J, et al. How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care. Clin Rev Educ. 2014; 312(2):171–9.
10. Clarke B, Gillies D, Illari P, Russo F, Williamson J. The evidence that evidence-based medicine omits. Prev Med (Baltim). 2012; 57:745–7.
11. Ijaz S, Verbeek J, Mischke C, Ruotsalainen J. Inclusion of nonrandomized studies in Cochrane systematic reviews was found to be in need of improvement. J Clin Epidemiol. 2014; 67(6):645–53.
12. Souza TT de. Morbidade E Mortalidade Relacionadas a Medicamentos :

- Revisão Sistemática E Meta-Análise De Estudos Observacionais. Universidade Federal Do Paraná; 2013.
13. Yoshida K, Solomon DH, Kim SC. Active-comparator design and new-user design in observational studies. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015; 11:437–41. Disponível: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrrheum.2015.30>
 14. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5. Higgins JP, Green S, editors. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: www.cochrane-handbook.org
 15. National Institute of Environmental Health Sciences. *Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration*. U. S. Department of Health and Human Services; 2015 p. 1–94.
 16. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos diagnósticos de acurácia. Ministério da Saúde; 2012.
 17. Stroup DF, Berlin J a, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* [Internet]. 2000; 283:2008–12. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789670>
 18. Network E. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research [Internet]. 2014. Disponível em: <http://www.equator-network.org/>
 19. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Universities of Newcastle, Australia and Ottawa. 2014. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 20. Halpern SH, Douglas MJ. Jadad scale for reporting randomized controlled trials. *Evidence-based Obstet Anesth*. 2005; Appendix:237–8.
 21. Jadad A, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds J, Gavaghan D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17:1–12.
 22. Carvalho APV de, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico Trat* [Internet]. 2013; 18(1):38–44. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>
 23. Oliveira NS, Oliveira JM De, Bergamaschi DP. Concordância entre avaliadores na seleção de artigos em revisões sistemáticas. *Rev Bras Epidemiol*. 2006; 9(3):309–15.
 24. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* [Internet]. 1977; 33(1):159–74. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/843571>
 25. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: The kappa statistic. *Fam Med*. 2005; 37(5):360–3.
 26. Pignatta L, Lugato I. Avaliação do Índice de Remanescente Adesivo utilizando

- braquetes com e sem tratamento na base ea interação com três sistemas de colagem. *Rev Dent Press* [Internet]. 2009; 14(1):117–23. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/dpress/v14n1/v14n1a11.pdf>
27. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J*. 2003; 327(7414):557–60.
 28. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010; 25:603–5.
 29. Hartling L, Milne A, Hamm MP, Vandermeer B, Ansari M, Tsertsvadze A, et al. Testing the Newcastle Ottawa Scale showed low reliability between individual reviewers. *J Clin Epidemiol*. 2013; 66:982–93.
 30. Leffers HC, Ostergaard M, Glinborg B, Krogh NS, Foged H, Tarp U, et al. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011; 70:1216–22. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21551512>
 31. Albrecht K, Krüger K, Wollenhaupt J, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, et al. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatol Int* [Internet]. 2014; 34(1):1–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942828>
 32. Nitsche A, Hofman J, Martins S. *Guías Argentinas de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea* 2011. 2011.
 33. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005; 52(8):2263–71. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16052582>
 34. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2005; 32(7):1232–42. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996057>
 35. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker J-C, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008; 67(4):547–54. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-41849120516&partnerID=tZOtx3y1>
 36. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Le Bars M, Aranda R, Elegbe A, et al. Longterm safety and efficacy of abatacept through 5 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy. *J Rheumatol* [Internet]. 2012; 39(8):1546–54. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22798265>
 37. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, S RA, Emery P, Abud-Mendoz C, et al.

- Effects of Abatacept in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2006; 144:865–76.
38. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008; 58(4):953–63. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383390>
 39. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(October 2004):228–34.
 40. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008; 67(8):1096–103. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-47949106400&partnerID=tZOtx3y1>
 41. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011; 70:2003–7. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3184243&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 42. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009; 68(12):1870–7. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2770104&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 43. Bathon J, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011; 70(11):1949–56. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821865>
 44. Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell a. S, Li T, et al. Safety and Efficacy of the Selective Costimulation Modulator Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Background Methotrexate: A 5-year Extended Phase IIB Study. *J Rheumatol* [Internet]. 2009; 36(4):736–42. Disponível em: <http://www.jrheum.org/cgi/doi/10.3899/jrheum.080813>
 45. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011; 63(10):2854–64. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3229984&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

ntrez&rendertype=abstract

46. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter J, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial [Internet]. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009; 68:1708–1714. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/175/CN-00723175/frame.html>
47. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, Robles M, Louw I, Gujrathi S, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase IIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012; 71:38–44. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3233696&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, Box J, Abud-Mendoza C, Elizondo MG, et al. Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012; 71(6):857–61. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22302417>
49. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, Kivitz AJ, Oelke K, Ludivico C, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2013; 65(5):718–28. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23097311>
50. Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, et al. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2013; 23(2):226–35. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22684431>
51. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013; 65(1):28–38. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3572583&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
52. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014; 73:86–94. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3888617&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2004; 350(25):2572–81.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201414>

54. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006; 54(5):1390–400. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16649186>
55. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2007; 56(12):3896–908. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18050221>
56. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol* [Internet]. 2010; 37(5):917–927. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194448>
57. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, Sweetser MT, Gilder K, Linnik MD. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011; 63(3):622–32. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21360491>
58. Carter JD, Zarabadi SA, Ricca LR, McNeil A, Valeriano-Marcet J, Vasey FB, et al. A safety analysis of oral prednisone as a pretreatment for rituximab in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2012; 31(11):1605–10. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22923178>
59. Keystone EC, Cohen SB, Emery P, Kremer JM, Dougados M, Loveless JE, et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. *J Rheumatol* [Internet]. 2012; 39(12):2238–2246. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84870330803&partnerID=tZOtx3y1>
60. Rigby WFC, Mease PJ, Olech E, Ashby M, Tole S. Safety of rituximab in combination with other biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: an open-label study. *J Rheumatol* [Internet]. 2013; 40(5):599–604. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547218>
61. Choy EHS, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2002; 46(12):3143–50. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483717>
62. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004; 50(6):1761–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub>

med/15188351

63. Maini R, Taylor P, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006; 54:2817–2829. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/756/CN-00567756/frame.html>
64. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007; 66:1162–1167. Disponível em: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2006.068064>
65. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug the. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008; 58(10):2968–2980. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18821691>
66. Emery P, Keystone E, Tony H, Cantagrel A, Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008; 67:1516–1523. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/713/CN-00649713/frame.html>
67. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2008; 371(9617):987–997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358926>
68. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition t. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2009; 19(1):12–19. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2638601&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
69. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009; 68(10):1580–1584. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2732899&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

70. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010; 69(1):88–96. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3747519&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
71. Burmester GR, Feist E, Kellner H, Braun J, Iking-Konert C, Rubbert-Roth A. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011; 70(5):755–759. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3070275&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
72. Kremer JM, et al. RF the D-BTP of a RP-CT of TS and P of S, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(3):609–21.
73. Yazici Y, Curtis JR, Ince a., Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:198–205.
74. Fleischmann ROYM, Halland A, Brzosko M, Mela C, Vernon E, Kremer JM, et al. Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage and Improves Physical Function in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Responses to Methotrexate : LITHE Study 2-year Results Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage and Improves Physical Func. *J Rheumatol*. 2013; 40(2):113–26.
75. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;381(13):1541–50. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613602500>
76. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013; 72(1):43–50. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3551223&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
77. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Gerli R, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014; 73(5):803–809. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3995223&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
78. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, et al. Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care*

- Res (Hoboken) [Internet]. 2014; 66(3):344–54. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23983039>
79. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid art. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014; 73:69–74. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3888614&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
<http://ard.bmj.com/content/73/1/69.full>
 80. Symmons DPM. Epidemiology research in rheumatology — progress and pitfalls. *Nat Publ Gr* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015; 11(11):1–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.92>
 81. Ogale S, Hitraya E, Henk HJ. Patterns of biologic agent utilization among patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2011; 12:204. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3184114&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 82. Walker UA, Courvoisier DS, Dudler J, Aeberli D, von Kempis J, Scherer A, et al. Do new biologics meet the unmet medical need in rheumatoid arthritis? Safety and efficacy of abatacept following B-cell depletion. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011; 50(1):243–244. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716674>
 83. Cortejoso-Fernández L, Romero-Jiménez MR, Pernía-López MS, Montoro-Álvarez M, Sanjurjo-Sáez M. Effectiveness and safety of abatacept in moderate to severe rheumatoid arthritis. *J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 2012; 15(1):46–51. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22365087>
 84. Horák P, Skácelová M, Hejduk K, Smržová A, Pavelka K. Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic-data from the ATTRA registry. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2013; 32(10):1451–1458. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728498>
 85. Takahashi N, Kojima T, Terabe K, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, et al. Clinical efficacy of abatacept in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2013; 23(5):904–912. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84885182194&partnerID=tZOtx3y1>
 86. Blom M, Kievit W, Donders ART, den Broeder AA, Straten VHHP, Kuper I, et al. Effectiveness of a third tumor necrosis factor- α -blocking agent compared with rituximab after failure of 2 TNF-blocking agents in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2011; 38(11):2355–2361. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-80155146611&partnerID=tZOtx3y1>
 87. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012; 71:374–7. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21972242>

88. Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF α blocker failure. *Biol Targets Ther* [Internet]. 2012; 6:191–199. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84866773063&partnerID=tZOtx3y1>
89. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011; 70(12):2148–2151. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3212697&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
90. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, et al. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients-REACTION 52-week study. *Rheumatology* [Internet]. 2011; 50(July):1908–1915. Disponível em: <http://www.rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/rheumatology/ker221>
91. Wakabayashi H, Oka H, Nishioka Y, Hasegawa M, Sudo A, Nishioka K. Do biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis respond better to tocilizumab than patients for whom anti-TNF agents have failed? A retrospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29:314–317.
92. Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, et al. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012; 71(11):1820–1826. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504558>
93. Wakabayashi H, Hasegawa M, Nishioka Y, Sudo A, Nishioka K. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2012; 22(1):116–121. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21710357>
94. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y, Hirano T, Ebina K, Kunugiza Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2013; 42(4):253–259. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470089>
95. Kaufmann J, Feist E, Roske A-E, Schmidt WA. Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2013; 32(9):1347–1355. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84883225232&partnerID=tZOtx3y1>
96. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Hayashi M, et al. Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2013; 23(5):977–985. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099471>

97. Wakabayashi H, Hasegawa M, Nishioka Y, Minami Y, Nishioka K, Sudo A. Clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis switched to tocilizumab after etanercept or infliximab failure. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2013; 32(2):253–259. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23179002>
98. Yuasa S, Yamaguchi H, Nakanishi Y, Kawaminami S, Tabata R, Shimizu N, et al. Treatment responses and their predictors in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. *J Med Investig* [Internet]. 2013; 60(1-2):77–90. Disponível: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84876069434&partnerID=tZOtx3y1>
99. Pers Y-M, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2014; 53(July 2013):76–84. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24056521>
100. Leffers HC, Ostergaard M, Glinthorg B, Krogh NS, Foged H, Tarp U, et al. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011; 70(7):1216–1222. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21551512>
101. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, et al. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients-REACTION 52-week study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011; 50(10):1908–1915. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3176715&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
102. Wakabayashi H, Oka H, Nishioka Y, Hasegawa M, Sudo A, Nishioka K. Do biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis respond better to tocilizumab than patients for whom anti-TNF agents have failed? A retrospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29(2):314–317. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418781>
103. Pers Y-M, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2014; 53(1):76–84. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84890957085&partnerID=tZOtx3y1>

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - DESCRIÇÃO DAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA

a) Pubmed (descriptores MeSH)

((("Arthritis, Rheumatoid") AND ("Biological Therapy" OR "Biological Therapies" OR "Therapies, Biological" OR "Therapy, Biological" OR "Biologic Therapy" OR "Biologic Therapies" OR "Therapies, Biologic" OR "Therapy, Biologic" OR "Biotherapy" OR "Biotherapies" OR "Immunologic Factors" OR "Immune Factors" OR "Factors, Immune" OR "Immunological Factors" OR "Factors, Immunological" OR "Factors, Immunologic" OR "Immunomodulators" OR "Biological Response Modifiers" OR "Biomodulators" OR "Modifiers, Biological Response" OR "Response Modifiers, Biological" OR "Abatacept" OR "BMS 188667" OR "BMS-188667" OR "BMS224818" OR "BMS-224818" OR "LEA29Y" OR "nulojix" OR "Orencia" OR "BELATACEPT" OR "CTLA-4-Ig" OR "cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" OR "CTLA4-Ig immunoconjugate" OR "CTLA4-Fc" OR "CTLA4-Ig" OR "Adalimumab" OR "D2E7 antibody" OR "LU200134" OR "Humira" OR "Abbott brand of adalimumab" OR "Urine-Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Inhibitor, Urine-Derived" OR "Urine Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Febrile Inhibitor" OR "Febrile Inhibitor, IL1" OR "Interleukin 1 Inhibitor, Urine" OR "IL-1 Inhibitor, Urine" OR "IL 1 Inhibitor, Urine" OR "Urine IL-1 Inhibitor" OR "IL-1Ra" OR "Antril" OR "Synergen Brand of Anakinra" OR "Anakinra Synergen Brand" OR "Kineret" OR "Amgen Brand of Anakinra" OR "Anakinra Amgen Brand" OR "Anakinra" OR "Certolizumab" OR "Cimzia" OR "UCB Pharma brand of certolizumab pegol" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR "TNTR-Fc" OR "TNT receptor fusion protein" OR "TNR 001" OR "TNR-001" OR "TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "Enbrel" OR "Wyeth brand of etanercept" OR "Immunex brand of etanercept" OR "etanercept" OR "Golimumab" OR "Simponi" OR "Infliximab" OR "monoclonal antibody cA2" OR "MAb cA2" OR "Remicade" OR "Schering-Plough brand of infliximab" OR "Schering brand of infliximab" OR "Centocor brand of infliximab" OR "Essex brand of infliximab" OR "Rituximab" OR "CD20 antibody, rituximab" OR "Mabthera" OR "Roche brand of rituximab" OR "Rituxan" OR "Hoffmann-La Roche brand of rituximab" OR "IDEC brand of rituximab" OR "Genentech brand of rituximab" OR "IDEC-C2B8 antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "Tocilizumab" OR "monoclonal antibody, MRA" OR "atlizumab" OR "Actemra" OR "Chugai brand of tocilizumab")) AND ("Withholding Treatment" OR "Treatment, Withholding" OR "Treatments, Withholding" OR "Withholding Treatments" OR "Cessation of Treatment" OR "Treatment Cessation" OR "Treatment Cessations" OR "Withdrawing Treatment" OR "Treatment, Withdrawing" OR "Treatments, Withdrawing" OR "Withdrawing Treatments" OR "Withdrawing Care" OR "Care, Withdrawing" OR "Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR

"Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reaction, Adverse Drug" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Event, Adverse Drug" OR "Events, Adverse Drug" OR "Drug Toxicity" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Toxicity, Drug" OR "Safety Management" OR "Management, Safety" OR "Hazard Surveillance Program" OR "Hazard Surveillance Programs" OR "Program, Hazard Surveillance" OR "Programs, Hazard Surveillance" OR "Surveillance Program, Hazard" OR "Surveillance Programs, Hazard" OR "Hazard Management" OR "Management, Hazard" OR "Hazard Control" OR "Control, Hazard" OR "Hazard Controls")

Busca em 16/06/2014 resultou em total de 1982 publicações.

b) Cochrane Library

#1 "Arthritis, Rheumatoid" or "Rheumatoid Arthritis" (Word variations have been searched)

#2 "Biological Therapy" or "Biological Therapies" or "Therapies, Biological" or "Therapy, Biological" or "Biologic Therapy" or "Biologic Therapies" or "Therapies, Biologic" or "Therapy, Biologic" or "Biotherapy" or "Biotherapies" or "Immunologic Factors" or "Immune Factors" or "Factors, Immune" or "Immunological Factors" or "Factors, Immunological" or "Factors, Immunologic" or "Immunomodulators" or "Biological Response Modifiers" or "Biomodulators" or "Modifiers, Biological Response" or "Response Modifiers, Biological" or "Abatacept" or "BMS 188667" or "BMS-188667" or "BMS224818" or "BMS-224818" or "LEA29Y" or "nulojix" or "Orencia" or "BELATACEPT" or "CTLA-4-Ig" or "cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" or "CTLA4-Ig immunoconjugate" or "CTLA4-Fc" or "CTLA4-Ig" or "Adalimumab" or "D2E7 antibody" or "LU200134" or "Humira" or "Abbott brand of adalimumab" or "Urine-Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Inhibitor, Urine-Derived" or "Urine Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Febrile Inhibitor" or "Febrile Inhibitor, IL1" or "Interleukin 1 Inhibitor, Urine" or "IL-1 Inhibitor, Urine" or "IL 1 Inhibitor, Urine" or "Urine IL-1 Inhibitor" or "IL-1Ra" or "Antril" or "Synergen Brand of Anakinra" or "Anakinra Synergen Brand" or "Kineret" or "Amgen Brand of Anakinra" or "Anakinra Amgen Brand" or "Anakinra" or "Certolizumab" or "Cimzia" or "UCB Pharma brand of certolizumab pegol" or "CDP870" or "CDP 870" or "TNTR-Fc" or "TNT receptor fusion protein" or "TNR 001" or "TNR-001" or "TNF receptor type II-IgG fusion protein" or "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein" or "Enbrel" or "Wyeth brand of etanercept" or "Immunex brand of etanercept" or "etanercept" or "Golimumab" or "Simponi" or "Infliximab" or "monoclonal

antibody cA2" or "MAb cA2" or "Remicade" or "Schering-Plough brand of infliximab" or "Schering brand of infliximab" or "Centocor brand of infliximab" or "Essex brand of infliximab" or "Rituximab" or "CD20 antibody, rituximab" or "Mabthera" or "Roche brand of rituximab" or "Rituxan" or "Hoffmann-La Roche brand of rituximab" or "IDEC brand of rituximab" or "Genentech brand of rituximab" or "IDEC-C2B8 antibody" or "IDEC-C2B8" or "Tocilizumab" or "monoclonal antibody, MRA" or "atlizumab" or "Actemra" or "Chugai brand of tocilizumab" (Word variations have been searched)

#3 "Withholding Treatment" or "Treatment, Withholding" or "Treatments, Withholding" or "Withholding Treatments" or "Cessation of Treatment" or "Treatment Cessation" or "Treatment Cessations" or "Withdrawing Treatment" or "Treatment, Withdrawing" or "Treatments, Withdrawing" or "Withdrawing Treatments" or "Withdrawing Care" or "Care, Withdrawing" or "Treatment Failure" or "Failure, Treatment" or "Failures, Treatment" or "Treatment Failures" or "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Adverse Drug Reaction" or "Adverse Drug Reactions" or "Drug Reaction, Adverse" or "Drug Reactions, Adverse" or "Reaction, Adverse Drug" or "Reactions, Adverse Drug" or "Adverse Drug Event" or "Adverse Drug Events" or "Drug Event, Adverse" or "Drug Events, Adverse" or "Event, Adverse Drug" or "Events, Adverse Drug" or "Drug Toxicity" or "Drug Toxicities" or "Toxicities, Drug" or "Toxicity, Drug" or "Safety Management" or "Management, Safety" or "Hazard Surveillance Program" or "Hazard Surveillance Programs" or "Program, Hazard Surveillance" or "Programs, Hazard Surveillance" or "Surveillance Program, Hazard" or "Surveillance Programs, Hazard" or "Hazard Management" or "Management, Hazard" or "Hazard Control" or "Control, Hazard" or "Hazard Controls" (Word variations have been searched) "Withholding Treatment" or "Treatment, Withholding" or "Treatments, Withholding" or "Withholding Treatments" or "Cessation of Treatment" or "Treatment Cessation" or "Treatment Cessations" or "Withdrawing Treatment" or "Treatment, Withdrawing" or "Treatments, Withdrawing" or "Withdrawing Treatments" or "Withdrawing Care" or "Care, Withdrawing" or "Treatment Failure" or "Failure, Treatment" or "Failures, Treatment" or "Treatment Failures" or "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Adverse Drug Reaction" or "Adverse Drug Reactions" or "Drug Reaction, Adverse" or "Drug Reactions, Adverse" or "Reaction, Adverse Drug" or "Reactions, Adverse Drug" or "Adverse Drug Event" or "Adverse Drug Events" or "Drug Event, Adverse" or "Drug Events, Adverse" or "Event, Adverse Drug" or "Events, Adverse Drug" or "Drug Toxicity" or "Drug Toxicities" or "Toxicities, Drug" or "Toxicity, Drug" or "Safety Management" or "Management, Safety" or "Hazard Surveillance Program" or "Hazard Surveillance Programs" or "Program, Hazard Surveillance" or "Programs, Hazard Surveillance" or "Surveillance Program, Hazard" or "Surveillance

Programs, Hazard" or "Hazard Management" or "Management, Hazard" or "Hazard Control" or "Control, Hazard" or "Hazard Controls" (Word variations have been searched)

#4 #1 and #2 and #3

Busca em 16/06/2014 resultou em total de 152 publicações, sendo 111 ensaios, 26 revisões Cochrane, 8 avaliações econômicas, 6 outras revisões, e 1 avaliação de tecnologia.

c) Scopus

ALL(("Arthritis, Rheumatoid") AND ("Biological Therapy" OR "Biological Therapies" OR "Therapies, Biological" OR "Therapy, Biological" OR "Biologic Therapy" OR "Biologic Therapies" OR "Therapies, Biologic" OR "Therapy, Biologic" OR "Biotherapy" OR "Biotherapies" OR "Immunologic Factors" OR "Immune Factors" OR "Factors, Immune" OR "Immunological Factors" OR "Factors, Immunological" OR "Factors, Immunologic" OR "Immunomodulators" OR "Biological Response Modifiers" OR "Biomodulators" OR "Modifiers, Biological Response" OR "Response Modifiers, Biological" OR "Abatacept" OR "BMS 188667" OR "BMS-188667" OR "BMS224818" OR "BMS-224818" OR "LEA29Y" OR "nulojix" OR "Orencia" OR "BELATACEPT" OR "CTLA-4-Ig" OR "cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" OR "CTLA4-Ig immunoconjugate" OR "CTLA4-Fc" OR "CTLA4-Ig" OR "Adalimumab" OR "D2E7 antibody" OR "LU200134" OR "Humira" OR "Abbott brand of adalimumab" OR "D2E7 antibody" OR "LU200134" OR "Humira" OR "Abbott brand of adalimumab" OR "Urine-Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Inhibitor, Urine-Derived" OR "Urine Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Febrile Inhibitor" OR "Febrile Inhibitor, IL1" OR "Interleukin 1 Inhibitor, Urine" OR "IL-1 Inhibitor, Urine" OR "IL 1 Inhibitor, Urine" OR "Urine IL-1 Inhibitor" OR "IL-1Ra" OR "Antril" OR "Synergen Brand of Anakinra" OR "Anakinra Synergen Brand" OR "Kineret" OR "Amgen Brand of Anakinra" OR "Anakinra Amgen Brand" OR "Anakinra" OR "Certolizumab" OR "Cimzia" OR "UCB Pharma brand of certolizumab pegol" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR "TNTR-Fc" OR "TNT receptor fusion protein" OR "TNR 001" OR "TNR-001" OR "TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "Enbrel" OR "Wyeth brand of etanercept" OR "Immunex brand of etanercept" OR "etanercept" OR "Golimumab" OR "Simponi" OR "Infliximab" OR "monoclonal antibody cA2" OR "MAb cA2" OR "Remicade" OR "Schering-

Plough brand of infliximab" OR "Schering brand of infliximab" OR "Centocor brand of infliximab" OR "Essex brand of infliximab" OR "Rituximab" OR "CD20 antibody, rituximab" OR "Mabthera" OR "Roche brand of rituximab" OR "Rituxan" OR "Hoffmann-La Roche brand of rituximab" OR "IDEC brand of rituximab" OR "Genentech brand of rituximab" OR "IDEC-C2B8 antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "Tocilizumab" OR "monoclonal antibody, MRA" OR "atlizumab" OR "Actemra" OR "Chugai brand of tocilizumab")) AND ("Withholding Treatment" OR "Treatment, Withholding" OR "Treatments, Withholding" OR "Withholding Treatments" OR "Cessation of Treatment" OR "Treatment Cessation" OR "Treatment Cessations" OR "Withdrawing Treatment" OR "Treatment, Withdrawing" OR "Treatments, Withdrawing" OR "Withdrawing Treatments" OR "Withdrawing Care" OR "Care, Withdrawing" OR "Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reaction, Adverse Drug" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Event, Adverse Drug" OR "Events, Adverse Drug" OR "Drug Toxicity" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Toxicity, Drug" OR "Safety Management" OR "Management, Safety" OR "Hazard Surveillance Program" OR "Hazard Surveillance Programs" OR "Program, Hazard Surveillance" OR "Programs, Hazard Surveillance" OR "Surveillance Program, Hazard" OR "Surveillance Programs, Hazard" OR "Hazard Management" OR "Management, Hazard" OR "Hazard Control" OR "Control, Hazard" OR "Hazard Controls")

Busca em 16/06/2014 resultou em total de 1052 publicações.

d) IPA (OvidSP)

#1 ("Arthritis, Rheumatoid" or "Rheumatoid Arthritis").mp. [mp=title, subject heading word, registry word, abstract, trade name/generic name]

#2 ("Biological Therapy" or "Biological Therapies" or "Therapies, Biological" or "Therapy, Biological" or "Biologic Therapy" or "Biologic Therapies" or "Therapies, Biologic" or "Therapy, Biologic" or "Biotherapy" or "Biotherapies" or "Immunologic Factors" or "Immune Factors" or "Factors, Immune" or "Immunological Factors" or "Factors, Immunological" or "Factors, Immunologic" or "Immunomodulators" or "Biological Response Modifiers" or "Biomodulators" or "Modifiers, Biological Response" or "Response Modifiers,

Biological" or "Abatacept" or "BMS 188667" or "BMS-188667" or "BMS224818" or "BMS-224818" or "LEA29Y" or "nulojix" or "Orencia" or "BELATACEPT" or "CTLA-4-Ig" or "cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" or "CTLA4-Ig immunoconjugate" or "CTLA4-Fc" or "CTLA4-Ig" or "Adalimumab" or "D2E7 antibody" or "LU200134" or "Humira" or "Abbott brand of adalimumab" or "Urine-Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Inhibitor, Urine-Derived" or "Urine Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Febrile Inhibitor" or "Febrile Inhibitor, IL1" or "Interleukin 1 Inhibitor, Urine" or "IL-1 Inhibitor, Urine" or "IL 1 Inhibitor, Urine" or "Urine IL-1 Inhibitor" or "IL-1Ra" or "Antril" or "Synergen Brand of Anakinra" or "Anakinra Synergen Brand" or "Kineret" or "Amgen Brand of Anakinra" or "Anakinra Amgen Brand" or "Anakinra" or "Certolizumab" or "Cimzia" or "UCB Pharma brand of certolizumab pegol" or "CDP870" or "CDP 870" or "TNTR-Fc" or "TNT receptor fusion protein" or "TNR 001" or "TNR-001" or "TNF receptor type II-IgG fusion protein" or "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein" or "Enbrel" or "Wyeth brand of etanercept" or "Immunex brand of etanercept" or "etanercept" or "Golimumab" or "Simponi" or "Infliximab" or "monoclonal antibody cA2" or "MAb cA2" or "Remicade" or "Schering-Plough brand of infliximab" or "Schering brand of infliximab" or "Centocor brand of infliximab" or "Essex brand of infliximab" or "Rituximab" or "CD20 antibody, rituximab" or "Mabthera" or "Roche brand of rituximab" or "Rituxan" or "Hoffmann-La Roche brand of rituximab" or "IDEC brand of rituximab" or "Genentech brand of rituximab" or "IDEC-C2B8 antibody" or "IDEC-C2B8" or "Tocilizumab" or "monoclonal antibody, MRA" or "atlizumab" or "Actemra" or "Chugai brand of tocilizumab").mp. [mp=title, subject heading word, registry word, abstract, trade name/generic name]

#3 ("Withholding Treatment" or "Treatment, Withholding" or "Treatments, Withholding" or "Withholding Treatments" or "Cessation of Treatment" or "Treatment Cessation" or "Treatment Cessations" or "Withdrawing TreatmentOR Treatment, Withdrawing" or "Treatments, Withdrawing" or "Withdrawing Treatments" or "Withdrawing Care" or "Care, Withdrawing" or "Treatment Failure" or "Failure, Treatment" or "Failures, TreatmentOR Treatment Failures" or "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Adverse Drug Reaction" or "Adverse Drug Reactions" or "Drug Reaction, Adverse" or "Drug Reactions, Adverse" or "Reaction, Adverse Drug" or "Reactions, Adverse Drug" or "Adverse Drug Event" or "Adverse Drug Events" or "Drug Event, Adverse" or "Drug Events, Adverse" or "Event, Adverse Drug" or "Events, Adverse Drug" or "Drug Toxicity" or "Drug Toxicities" or "Toxicities, Drug" or "Toxicity, Drug" or "Safety Management" or "Management, Safety" or "Hazard Surveillance Program" or "Hazard Surveillance Programs" or "Program, Hazard Surveillance" or "Programs, Hazard Surveillance" or "Surveillance Program, Hazard" or "Surveillance Programs, Hazard" or "Hazard

Management" or "Management, Hazard" or "Hazard Control" or "Control, Hazard" or "Hazard Controls").mp. [mp=title, subject heading word, registry word, abstract, trade name/generic name]

#4 1 and 2 and 3

Busca em 16/06/2014 resultou em total de 112 publicações.

e) Scielo (descritores BVS, busca regional)

(rheumatoid arthritis) AND (Biological Therapy OR Biological Therapies OR Therapies, Biological OR Therapy, Biological OR Biologic Therapy OR Biologic Therapies OR Therapies, Biologic OR Therapy, Biologic OR Biotherapy OR Biotherapies)

Busca em 16/06/2014 resultou em total de 28 publicações.

f) LILACS (via BVS, descritores BVS)

Rheumatoid Arthritis [Palavras] and "Biological Therapy" OR "Biological Therapies" OR "Therapies, Biological" OR "Therapy, Biological" OR "Biologic Therapy" OR "Biologic Therapies" OR "Therapies, Biologic" OR "Therapy, Biologic" OR "Biotherapy" OR "Biotherapies" OR "Immunologic Factors" OR "Immune Factors" OR "Factors, Immune" OR "Immunological Factors" OR "Factors, Immunological" OR "Factors, Immunologic" OR "Immunomodulators" OR "Biological Response Modifiers" OR "Biomodulators" OR "Modifiers, Biological Response" OR "Response Modifiers, Biological" [Palavras]

Busca em 16/06/2014 resultou em total de 36 publicações.

g) CRD – NHS, HTA

((Rheumatoid Arthritis) AND (Biological Therapy OR Biological Therapies OR Therapies, Biological OR Therapy, Biological OR Biologic Therapy OR Biologic Therapies OR Therapies, Biologic OR Therapy, Biologic OR Biotherapy OR Biotherapies OR Immunologic Factors OR Immune Factors OR Factors, Immune OR Immunological Factors OR Factors, Immunological OR Factors, Immunologic OR Immunomodulators OR Biological Response Modifiers OR Biomodulators OR Modifiers, Biological Response OR Response Modifiers, Biological OR abatacept OR adalimumab OR anakinra OR certolizumab OR etanercept OR golimumab OR infliximab OR rituximab OR tocilizumab)) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR

(Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA

Busca em 16/06/2014 resultou em total de 131 publicações.

**APÊNDICE 2 - QUESTIONÁRIO DESENVOLVIDO NO SOFTWARE
SURVEYMONKEY® PARA ANÁLISE DAS PUBLICAÇÕES NA ÍNTEGRA,
COLETA DE DADOS E APLICAÇÃO DOS INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO
DA QUALIDADE**



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Revisão Sistemática

* 1. Avaliador

- ☐ Thais Piazza
- ☐ Fernanda Tonin
- ☐ Laiza Steimbach
- ☐ Ariane Araujo
- ☐ Astrid Wiens
- ☐ Vinicius Lins
- ☐ Suzane Virtuoso

* 2. Código da publicação:

(Escrever o código que se encontra na planilha de Excel enviada por Thais Piazza).

* 3. Artigo incluído para coleta de dados?

Critérios de inclusão:

- Tipos de estudos avaliados serão: Relato de caso/ Estudo de caso, Série de casos, Caso-controle, Coorte, Ensaio clínico (incluindo estudos de extensão), Transversal, Ecológico, e Quasi-experimental.
- Estudos apenas em humanos.
- Estudos em pacientes portadores de AR em uso de algum dos nove medicamentos biológicos em estudo (Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, e Tocilizumab), em associação ou não com outros medicamentos.
- Estudos abordem a interrupção do tratamento com medicamento(s) biológico(s).
- Idioma das publicações: inglês, português, espanhol, francês, italiano, ou alemão.

Critérios de exclusão:

- Se tratarem de estudos de revisões sistemáticas com e sem metanálise.
- Estudos em pacientes com Artrite Juvenil.
- Estudos que não contenham nenhum dos medicamentos biológicos descritos nos critérios de inclusão.
- Estudos de custo, tais como: custo-efetividade ou custo-utilidade.

- ☐ Sim
- ☐ Não



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Estudos incluídos

* 4. Qual(is) medicamento(s) biológico(s) o estudo em questão avalia?

Dentre os medicamentos avaliados por esta pesquisa, marque um item (por exemplo em estudo de caso o medicamento biológico em uso/ último utilizado/ que sofreu interrupção) ou mais (como ensaios clínicos que estudam mais de um desses medicamentos simultaneamente).

- ☐ Abatacepte (ABA)
- ☐ Adalimumabe (ADA)
- ☐ Anakinra (ANA)
- ☐ Certolizumabe (CER)
- ☐ Etanercepte (ETA)
- ☐ Golimumabe (GOL)
- ☐ Infliximabe (INF)
- ☐ Rituximabe (RIT)
- ☐ Tocilizumabe (TOC)

5. Tipo do estudo:

Selecione apenas uma das opções abaixo.

- ☐ Estudo observacional do tipo Relato de caso/ Estudo de caso
- ☐ Estudo observacional do tipo Série de casos
- ☐ Estudo observacional do tipo Caso-controle
- ☐ Estudo observacional do tipo Coorte
- ☐ Estudo experimental do tipo Ensaio clínico
- ☐ Estudo experimental do tipo Extensão de Ensaio Clínico
- ☐ Estudo observacional do tipo transversal
- ☐ Estudo observacional do tipo ecológico
- ☐ Estudo quasi-experimental (com intervenção mas NÃO aleatorizado)
- ☐ Outro



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Publicação excluída

* 6. Motivo da exclusão:

Escolha apenas um dos itens, e caso não haja o que convém, selecione "Outros" e descreva o motivo no campo ao lado. Exemplo: Outro: População (pacientes portadores de Artrite Juvenil).

- ☐ Impossibilidade de coleta das informações
- ☐ Sem casos de interrupção de tratamento
- ☐ Tipo de estudo (revisão, por exemplo)
- ☐ Interrupção não associada à medicamento biológico
- ☐ Idioma (não está em nenhum dos seguintes idiomas: inglês, português, espanhol, francês, italiano, e alemão)
- ☐ Outro

Observações



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Relato de caso/Estudo de caso

7. Qual a idade do paciente (em anos)?

Escrever o valor numericamente, ou caso não esteja descrito, não responder a questão. Exemplo: 25.

* 8. Qual o sexo do paciente?

- ☐ Feminino
- ☐ Masculino
- ☐ Não informado

* 9. Qual o tempo de diagnóstico da AR no paciente? (escreva NI para não informado)

Valor numérico (Ex. 5)

Unidade de tempo (Ex. anos)

* 10. Possui manifestações extrarticulares?

Selecione um ou mais dos itens abaixo. Caso marque "Não" ou "Não informado", não deverá haver outra marcação. Caso não exista(m) a(s) manifestação(ões) descrita(s) na publicação marque "Outra(s)" e descreva-a(s) no campo ao lado.

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Manifestação na coluna cervical |
| <input type="checkbox"/> Não informado | <input type="checkbox"/> Amiloidose |
| <input type="checkbox"/> Síndrome de Sjögren | <input type="checkbox"/> Vasculite de Raynaud |
| <input type="checkbox"/> Fibrose pulmonar (tipo de manifestação pulmonar) | <input type="checkbox"/> Vasculite (Úlcera) |
| <input type="checkbox"/> Nódulos pulmonares (tipo de manifestação pulmonar) | <input type="checkbox"/> Vasculite (Outras) |
| <input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial Pulmonar (tipo de manifestação pulmonar) | <input type="checkbox"/> Vasculite (não especificada) |
| <input type="checkbox"/> Derrame pleural (tipo de manifestação pulmonar) | <input type="checkbox"/> Manifestações renais |
| <input type="checkbox"/> Outro tipo de manifestação pulmonar | <input type="checkbox"/> Polineuropatia |
| <input type="checkbox"/> Nódulos reumatoides | <input type="checkbox"/> Mononeuropatia periférica |
| <input type="checkbox"/> Esclerite (tipo de manifestação oftálmica) | <input type="checkbox"/> Derrame pericárdico |
| <input type="checkbox"/> Episclerite (tipo de manifestação oftálmica) | <input type="checkbox"/> Pericardite |
| <input type="checkbox"/> Escleromalácia perforans (tipo de manifestação oftálmica) | <input type="checkbox"/> Anemia de doença crônica |
| <input type="checkbox"/> Osteomuscular (Tenossinovite de De Quervain) | |
| <input type="checkbox"/> Outra(s) | |

* 11. Quais são as doenças concomitantes?

Selecione um ou mais dos itens abaixo. Caso marque "Não" ou "Não informado", não deverá haver outra marcação. Caso não exista(m) a(s) doença(s) concomitante(s) descrita(s) na publicação marque "Outra(s)" e descreva-a(s) no campo ao lado.

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Osteopenia |
| <input type="checkbox"/> Não informado | <input type="checkbox"/> HIV |
| <input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial | <input type="checkbox"/> HCV |
| <input type="checkbox"/> Distúrbios de valvas cardíacas | <input type="checkbox"/> HBV |
| <input type="checkbox"/> Distúrbios cardíacos de condução | <input type="checkbox"/> Depressão |
| <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus tipo 2 | <input type="checkbox"/> Neoplasia |
| <input type="checkbox"/> Lupus Eritematoso Sistêmico | <input type="checkbox"/> Hipotireoidismo |
| <input type="checkbox"/> Infecção | <input type="checkbox"/> Distúrbio ventilatório obstrutivo |
| <input type="checkbox"/> Osteoporose | <input type="checkbox"/> Fibromialgia |
| <input type="checkbox"/> Osteoartrite ou osteoartrite | |
| <input type="checkbox"/> Outra(s) | |

* 12. Qual o estado da atividade da doença (AR) DURANTE o tratamento com o medicamento biológico atual ou último medicamento biológico utilizado?

Selecione um dos itens abaixo.

- ☐ Não informado
☐ Remissão
☐ Baixa
☐ Moderada
☐ Alta
☐ Outro (especifique)

13. Quais os valores dos Índices ou Escores da atividade da AR DURANTE tratamento com medicamento biológico?

Responder incluindo decimal (usar "." e não ","). Exemplo: HAQ 1.6.

DAS28	<input type="text"/>
SDAI	<input type="text"/>
CDAI	<input type="text"/>
HAQ	<input type="text"/>
HAQm	<input type="text"/>
HAQ DI	<input type="text"/>
DAS	<input type="text"/>

14. Quais os valores dos seguintes exames laboratoriais DURANTE o tratamento com medicamento biológico?
Responder o valor numérico ou, se não informado em valor numérico usar "P" para positivo e "N" para negativo.

Fator Reumatoide (FR)

anti-CCP

Velocidade de Hemossedimentação (VHS)

Proteína C reativa (PCR)

15. Informações sobre o medicamento biológico em uso:

	Dose	Via de administração	Frequência
Abatacepte (ABA)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Adalimumabe (ADA)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Anakinra (ANA)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Certolizumabe (CER)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Etanercepte (ETA)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Golimumabe (GOL)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Infliximabe (INF)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rituximabe (RIT)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tocilizumabe (TOC)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Tempo de uso do medicamento biológico e descrição se houve marcação de "Outra" para dose, via de administração ou frequência.

* 16. Medicamentos biológicos que já fez uso (não está usando atualmente e não foi o último suspenso)
Marque um ou mais itens relativo(s) ao histórico de uso (uso anterior, não atual, nem último medicamento utilizado). Caso marque "Não" ou "Não informado", não deverá haver outra marcação. Caso não esteja(m) na listagem o(s) medicamento(s) biológico(s) anterior(es), marque "Outro(s)" e descreva-o(s) no campo ao lado.

☐ Não fez uso de outro medicamento biológico

☐ Anakinra

☐ Infliximabe

☐ Histórico não informado

☐ Certolizumabe

☐ Rituximabe

☐ Abatacepte

☐ Etanercepte

☐ Tocilizumabe

☐ Adalimumabe

☐ Golimumabe

☐ Outro(s)

* 17. Em uso de outros medicamentos (não-biológicos) para AR em associação? *

Marque um ou mais itens relativo(s) ao(s) medicamentos para AR não-biológicos em uso atual ou último utilizado (uso concomitante com o medicamento biológico que foi suspenso). Caso marque "Não" ou "Não informado", não deverá haver outra marcação. Caso não esteja(m) na listagem o(s) medicamento(s) não-biológico(s) em uso, marque "Outro(s)" e descreva-o(s) no campo ao lado.

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Não houve associação | <input type="checkbox"/> Ciclosporina | <input type="checkbox"/> Hidroxicloroquina |
| <input type="checkbox"/> Não informado | <input type="checkbox"/> Prednisolona | <input type="checkbox"/> Leflunomida |
| <input type="checkbox"/> Ibuprofeno | <input type="checkbox"/> Prednisona | <input type="checkbox"/> Metotrexato |
| <input type="checkbox"/> AINEs (não especificado qual) | <input type="checkbox"/> Metilprednisolona | <input type="checkbox"/> Minociclina |
| <input type="checkbox"/> Azatioprina | <input type="checkbox"/> Glicocorticóide (não especificado qual) | <input type="checkbox"/> Naproxeno |
| <input type="checkbox"/> Ciclofosfamida | <input type="checkbox"/> Cloroquina | <input type="checkbox"/> Sulfassalazina |

☐ Outro(s)

* 18. Qual o motivo da interrupção do tratamento com medicamento biológico?

Selecione um dos itens abaixo, ou marque "Outro" e descreva no campo ao lado.

- ☐ Reação adversa ao medicamento biológico confirmada
- ☐ Reação adversa a medicamento NÃO biológico
- ☐ Reação adversa ao medicamento biológico incerta
- ☐ Ineficácia desde o início do tratamento com o medicamento biológico
- ☐ Ineficácia depois de algum tempo do tratamento com o medicamento biológico (início com eficácia)
- ☐ Ineficácia (sem informações de quando começou)
- ☐ Doença em remissão/atividade baixa (objetivo do tratamento alcançado)
- ☐ Não informado
- ☐ Outro (especifique)

* 19. Qual foi a estratégia de interrupção do tratamento com medicamento biológico adotada?

Selecione um dos itens abaixo e transcreva (caso haja maiores detalhes ou outra forma de interrupção).

- ☐ Não informada
- ☐ Abrupta/imediata
- ☐ Escalonada (redução de doses)

Detalhes:

* 20. Houve necessidade de re-iniciar o tratamento com o medicamento biológico após a suspensão?

Observação: Classes dos medicamentos biológicos: anti-TNF (ADA, CER, ETA, GOL, INF), anti-CD80 e CD86 (ABA), anti-CD20 (RIT), anti-IL6 (TOC), e anti-IL1 (ANA).

- ☐ Não (pelo menos até o tempo que o estudo acompanhou)
- ☐ Não informado
- ☐ Sim, com o mesmo medicamento
- ☐ Sim, com outro medicamento de mesma classe
- ☐ Sim, com outro medicamento de classe diferente

* 21. Qual o estado da atividade da doença (AR) APÓS A INTERRUPÇÃO do tratamento com o medicamento biológico atual ou último medicamento biológico utilizado?

Selecione um dos itens abaixo.

- ☐ Não informado
- ☐ Remissão
- ☐ Baixa
- ☐ Moderada
- ☐ Alta
- ☐ Outro (especifique)

22. Quais os valores dos Índices ou Escores da atividade da AR APÓS A INTERRUPÇÃO do tratamento com medicamento biológico?

Responder incluindo decimal (usar "." e não ","). Exemplo: HAQ 1.6.

DAS28

SDAI

CDAI

HAQ

HAQm

HAQ DI

DAS

23. Quais os valores dos seguintes exames laboratoriais APÓS A INTERRUPÇÃO do tratamento com o medicamento biológico?

Responder o valor numérico ou, se não informado em valor numérico usar "P" para positivo e "N" para negativo.

Fator Reumatoide (FR)

anti-CCP

Velocidade de Hemossedimentação (VHS)

Proteína C reativa (PCR)

24. Observações

Caso necessário, escreva qualquer informação considerada importante que não foi contemplada nas questões anteriores.



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Relato de caso/Estudo de caso

25. Descrição da reação adversa

Caso informado na publicação, transcreva a descrição, a classificação da reação adversa, e se foi interrompida com a remoção do medicamento biológico (Sim ou Não). Caso não esteja descrita alguma destas informações escrever NI (não informado). Exemplo: rash cutâneo; severo; Sim.

Descrição da reação adversa

Severidade da reação adversa

Reação adversa foi interrompida com a suspensão do medicamento biológico?



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Relato de caso/Estudo de caso

26. Se for o caso de remissão da doença, por quanto tempo após a suspensão do medicamento biológico a remissão foi mantida?

Descrever o período de tempo ou NI para não informado.

☐ Não informado

☐ Período de tempo:

* 27. Estudo declarou conflito de interesses?

No caso de Sim, descreva o conflito.

☐ Não informado

☐ Não

☐ Sim

* 28. Estudo financiado pela(s) indústria(s) farmacêutica(s)?

Escolha uma das opções abaixo, ou "Outro" e descreva a instituição que financiou (não indústria farmacêutica).

☐ Sim

☐ Não

☐ Não informado

Outro (especifique)



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Série de casos

* 29. Qual o número total de pacientes avaliados?

	número de mulheres	número de homens	número total
pacientes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Outro (especifique)			
<input type="text"/>			

30. Informações sobre os pacientes em estudo:
Legenda: MEA = Manifestações Extra Articulares;

	Idade	Sexo	MEA	Comorbidades
Paciente 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 5	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 6	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 7	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 8	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 9	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 10	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 11	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 12	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 13	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 14	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 15	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 16	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 17	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 18	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 19	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 20	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Descrever caso marque "Outro(s)" ou "Mais de uma", e colocar as informações se houverem mais pacientes.

31. Informações do tratamento com Medicamento Biológico

	Med. Biológico	Frequência	Dose	Via de administração	
Paciente 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 5	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 6	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 7	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 8	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 9	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 10	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 11	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 12	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 13	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 14	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 15	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 16	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 17	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 18	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 19	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente 20	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Descrever o tempo de uso do medicamento biológico, especificar se marcou "Outro", e especificar se houverem mais de um medicamento biológico.

* 32. Caso informado, descreva o número de pacientes que possuem histórico de uso de outro(s) medicamento(s) biológico(s), mas que tiveram esse tratamento interrompido.

- ☐ Não fez uso prévio de medicamento biológico
- ☐ Histórico não informado
- ☐ Sim. Informe o(s) medicamento(s) e o(s) motivo(s) da(s) interrupção(ões).

* 33. Qual o tempo de diagnóstico da AR no paciente? (escreva NI para não informado)

Valor numérico (Ex. 5.4
no caso de média, e P1
4;P2 8; P3 5 de pacientes
individualmente)

Desvio padrão do valor
numérico em caso de
média

Unidade de tempo (Ex.
anos; meses; anos)

* 34. Qual o número de pacientes com estado da atividade da doença (AR) DURANTE o tratamento com o medicamento biológico atual ou último medicamento biológico utilizado?

Não informado

Remissão

Baixa

Moderada

Alta

35. Quais os valores dos Índices ou Escores da atividade da AR DURANTE tratamento com medicamento biológico?

Responder os valores entre "," caso tenha sido informado o valor de cada paciente, ou a média dos valores.

DAS28

SDAI

CDAI

HAQ

HAQm

HAQ DI

DAS

* 36. Descreva o número de pacientes para cada motivo de interrupção do tratamento com medicamento biológico.

Se for especificado qual(is) o(s) paciente(s) de cada caso, responder como o exemplo: P1; P7; P8.

Reação adversa ao medicamento biológico confirmada

Reação adversa ao medicamento biológico incerta

Reação adversa a medicamento NÃO biológico

Ineficácia desde o início do tratamento com o medicamento biológico

Ineficácia depois de algum tempo do tratamento com o medicamento biológico (início com eficácia)

Ineficácia (sem informações de quando começou)

Doença em remissão/atividade baixa (objetivo do tratamento alcançado)

Não informado

* 37. Quantos pacientes tiveram cada uma das seguintes estratégias de interrupção do tratamento com medicamento biológico adotada?

Digite o número de pacientes, e transcreva informações(caso hajam maiores detalhes ou outra forma de interrupção).

Não informada

Abrupta/imediata

Escalonada (redução de doses)

38. No caso de haver reação(ões) adversa(s) que levou(levaram) à interrupção (ões) do(s) tratamento(s), descreva-a(s).

Caso informado na publicação, transcreva a descrição, a classificação da reação adversa, e se foi interrompida com a remoção do medicamento biológico (Sim ou Não). Caso não esteja descrita alguma destas informações escrever NI (não informado). Exemplo para 3 pacientes (seguir mesma ordem nas respostas:

Descrição da reação adversa P1 rash cutâneo; P7 hematúria; P8 discrasia sanguínea

Severidade da reação adversa leve; moderado; severo

Reação adversa foi interrompida com a suspensão do medicamento biológico? Sim; Não; Não

Informado

Descrição da reação adversa

Severidade da reação adversa

Reação adversa foi interrompida com a suspensão do medicamento biológico?

39. No caso de haver paciente(s) com interrupção do tratamento por de remissão da doença, por quanto tempo após a suspensão do medicamento biológico a remissão foi mantida? Descrever o período de tempo ou NI para não informado. Colocar entre ";" a informação se houver mais de um paciente neste caso.

☐ Não informado

☐ Período(s) de tempo:

* 40. Informe o número de pacientes que necessitaram re-iniciar o tratamento com o medicamento biológico após a suspensão. Caso haja mais informações, também descreva. Se for especificado qual(is) o(s) paciente(s) de cada caso, responder como o exemplo: P1; P7; P8.

Não (pelo menos até o tempo que o estudo acompanhou)

Não informado

Sim, com o mesmo medicamento

Sim, com outro medicamento de mesma classe

Sim, com outro medicamento de classe diferente

* 41. Qual o número de pacientes com estado da atividade da doença (AR) APÓS A INTERRUPÇÃO do tratamento com o medicamento biológico atual ou último medicamento biológico utilizado?

Não informado

Remissão

Baixa

Moderada

Alta

42. Quais os valores dos Índices ou Escores da atividade da AR APÓS A INTERRUPÇÃO do tratamento com medicamento biológico?

Responder os valores entre ";," caso tenha sido informado o valor de cada paciente, ou a média dos valores.

DAS28

SDAI

CDAI

HAQ

HAQm

HAQ DI

DAS

* 43. Estudo declarou conflito de interesses?

No caso de Sim, descreva o conflito.

☐ Não Informado

☐ Não

☐ Sim

* 44. Estudo financiado pela(s) indústria(s) farmacêutica(s)?

Escolha uma das opções abaixo, ou "Outro" e descreva a instituição que financiou (não indústria farmacêutica).

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não informado

Outro (especifique)

45. Observações

Caso necessário, escreva qualquer informação considerada importante que não foi contemplada nas questões anteriores.



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Caso-controle

* 46. Qual o número total de pacientes avaliados?

Casos	<input type="text"/>
Controles	<input type="text"/>
Total	<input type="text"/>

47. Idade pacientes :

Casos - Média	<input type="text"/>
Casos - Desvio padrão	<input type="text"/>
Controles - Média	<input type="text"/>
Controles - Desvio padrão	<input type="text"/>
Total - Média	<input type="text"/>
Total - Desvio padrão	<input type="text"/>

48. Sexo dos pacientes em estudo:

Porcentagem de mulheres CASOS	<input type="text"/>
Porcentagem de mulheres CONTROLES	<input type="text"/>
Porcentagem TOTAL de mulheres	<input type="text"/>
Número de mulheres CASOS	<input type="text"/>
Número de mulheres CONTROLES	<input type="text"/>
Número TOTAL de mulheres	<input type="text"/>

* 49. Definições

Defina os termos como informado pela publicação.

CASO

CONTROLE

50. Critérios de inclusão do estudo:

Marque um ou mais dos itens abaixo, caso estejam descritos como critério de inclusão, e/ou especifique em "Outro(s)" o(s) que não estiver(em) listado(s).

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Histórico de resposta inadequada à medicamento biológico | <input type="checkbox"/> Paciente NÃO estar em atividade da doença (AR) |
| <input type="checkbox"/> Histórico de resposta inadequada à medicamento não biológico | <input type="checkbox"/> Paciente COM MEA (Manifestações Extra Articulares) |
| <input type="checkbox"/> Paciente em atividade da doença (AR) | <input type="checkbox"/> Paciente SEM MEA |

Outro (especifique)

51. Critérios de exclusão do estudo:

Marque um ou mais dos itens abaixo, caso estejam descritos como critério de exclusão, e/ou especifique em "Outro(s)" o(s) que não estiver(em) listado(s).

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Histórico de resposta inadequada à medicamento biológico | <input type="checkbox"/> Uso de medicamentos para outras doenças |
| <input type="checkbox"/> Histórico de resposta inadequada à medicamento não biológico | <input type="checkbox"/> Paciente em atividade da doença (AR) |
| <input type="checkbox"/> Uso recente de medicamento biológico | <input type="checkbox"/> Paciente NÃO estar em atividade da doença (AR) |
| <input type="checkbox"/> Uso recente de medicamento não biológico | <input type="checkbox"/> Paciente COM MEA (Manifestações Extra Articulares) |
| <input type="checkbox"/> Condições clínicas (comorbidades) | <input type="checkbox"/> Paciente SEM MEA |

Outro(s):

* 52. Qual o tempo de diagnóstico da AR no paciente? (escreva NI para não informado)

Valor numérico médio
para cada grupo (Ex.
Caso 5.4; CT 3.4)

Desvio padrão do valor
numérico para cada grupo

Unidade de tempo (Ex.
Caso anos; CT meses)

53. Medicamentos em estudo

	Medicamento(s)	Dose (só para medicamento biológico)	Via de administração (só para medicamento biológico)	Frequência (só para medicamento biológico)	Associação
Caso	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Controle	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Tempo de uso dos medicamentos biológicos neste estudo

* 54. Qual(is) a(s) média(s) e Desvio(s) Padrão(ões) (DP) do estado da atividade da doença (AR) NO INÍCIO do tratamento com o medicamento biológico?

Coloque a informação do CASO, depois separe com ";" para colocar a informação do CONTROLE.

Não informado	<input type="text"/>
Número de pacientes em Remissão	<input type="text"/>
% de pacientes em Remissão	<input type="text"/>
Número de pacientes em Baixa	<input type="text"/>
% de pacientes em Baixa	<input type="text"/>
Número de pacientes em Moderada	<input type="text"/>
% de pacientes em Moderada	<input type="text"/>
Número de pacientes em Alta	<input type="text"/>
% de pacientes em Alta	<input type="text"/>

55. Quais as médias e desvio padrões (DP) dos Índices ou Escores da atividade da NO INÍCIO do tratamento com medicamento biológico?

Coloque a informação do CASO, depois separe com ";" para colocar a informação do CONTROLE.

Média DAS28	<input type="text"/>
DP DAS28	<input type="text"/>
Média SDAI	<input type="text"/>
DP SDAI	<input type="text"/>
Média CDAI	<input type="text"/>
DP CDAI	<input type="text"/>
Média HAQ	<input type="text"/>
DP HAQ	<input type="text"/>
Média HAQm	<input type="text"/>
DP HAQm	<input type="text"/>
Média HAQ DI	<input type="text"/>
DP HAQ DI	<input type="text"/>
Média DAS	<input type="text"/>
DP DAS	<input type="text"/>

* 56. Descreva o número de pacientes para cada motivo de interrupção do tratamento com medicamento biológico.

Coloque a informação do CASO, depois separe com ";" para colocar a informação do CONTROLE.

Reação adversa ao medicamento biológico confirmada

Reação adversa ao medicamento biológico incerta

Reação adversa a medicamento NÃO biológico

Ineficácia desde o início do tratamento com o medicamento biológico

Ineficácia depois de algum tempo do tratamento com o medicamento biológico (início com eficácia)

Ineficácia (sem informações de quando começou)

Doença em remissão/atividade baixa (objetivo do tratamento alcançado)

Perda do termo de consentimento

Morte não relacionada com o medicamento biológico

Outro(s) - Especifique

Não informado

* 57. Quantos pacientes tiveram cada uma das seguintes estratégias de interrupção do tratamento com medicamento biológico adotada?

Digite o número de pacientes, e transcreva informações (se houverem maiores detalhes ou outra forma de interrupção). Coloque as informações do grupo CASO, depois separe com ";" para colocar as informações do CONTROLE.

Não

informada

Abrupta/Ime-

diata

Escalonada

(redução de

doses)

58. Se houve (houveram), no GRUPO CASO, reação(ões) adversa(s) que levou(levaram) à interrupção (ões) do(s) tratamento(s), descreva-a(s).

Caso informado na publicação, transcreva a descrição, a classificação da reação adversa, e se foi interrompida com a remoção do medicamento biológico (Sim ou Não). Caso não esteja descrita alguma destas informações escrever NI (não informado). Exemplo para 3 pacientes (seguir mesma ordem nas respostas:

Descrição da reação adversa rash cutâneo; hematúria; discrasia sanguínea

Severidade da reação adversa leve; moderado; severo

Reação adversa foi interrompida com a suspensão do medicamento biológico? Sim; Não; Não

Informado

Descrição da reação adversa

Severidade da reação adversa

Reação adversa foi interrompida com a suspensão do medicamento biológico?

59. Se houve (houveram), no GRUPO CONTROLE, reação(ões) adversa(s) que levou(levaram) à interrupção (ões) do(s) tratamento(s), descreva-a(s).

Caso informado na publicação, transcreva a descrição, a classificação da reação adversa, e se foi interrompida com a remoção do medicamento biológico (Sim ou Não). Caso não esteja descrita alguma destas informações escrever NI (não informado). Exemplo para 3 pacientes (seguir mesma ordem nas respostas:

Descrição da reação adversa rash cutâneo; hematúria; discrasia sanguínea

Severidade da reação adversa leve; moderado; severo

Reação adversa foi interrompida com a suspensão do medicamento biológico? Sim; Não; Não

Informado

Descrição da reação adversa

Severidade da reação adversa

Reação adversa foi interrompida com a suspensão do medicamento biológico?

60. Se houve (houveram) no GRUPO CASO paciente(s) com interrupção do tratamento por de remissão da doença, por quanto tempo após a suspensão do medicamento biológico a remissão foi mantida?

Descrever o período de tempo ou NI para não informado. Colocar entre ";" a informação se houver mais de um paciente neste caso.

☐ Não informado

☐ Período(s) de tempo:

61. Se houve (houveram) no GRUPO CONTROLE paciente(s) com interrupção do tratamento por de remissão da doença, por quanto tempo após a suspensão do medicamento biológico a remissão foi mantida?

Descrever o período de tempo ou NI para não informado. Colocar entre ";" a informação se houver mais de um paciente neste caso.

☐ Não informado

☐ Período(s) de tempo:

* 62. Informe o número de pacientes que necessitaram re-iniciar o tratamento com o medicamento biológico após a suspensão. Caso haja mais informações, também descreva.
Coloque a informação do CASO, depois separe com ";" para colocar a informação do CONTROLE.

Não (pelo menos até o tempo que o estudo acompanhou)	<input type="text"/>
Não informado	<input type="text"/>
Sim, com o mesmo medicamento	<input type="text"/>
Sim, com outro medicamento de mesma classe	<input type="text"/>
Sim, com outro medicamento de classe diferente	<input type="text"/>

* 63. Qual(is) a(s) média(s) e Desvio(s) Padrão(ões) (DP) do estado da atividade da doença (AR) AO FINAL DO ESTUDO com o medicamento biológico?
Coloque a informação do CASO, depois separe com ";" para colocar a informação do CONTROLE.

Não informado	<input type="text"/>
Número de pacientes em Remissão	<input type="text"/>
% de pacientes em Remissão	<input type="text"/>
Número de pacientes em Baixa	<input type="text"/>
% de pacientes em Baixa	<input type="text"/>
Número de pacientes em Moderada	<input type="text"/>
% de pacientes em Moderada	<input type="text"/>
Número de pacientes em Alta	<input type="text"/>
% de pacientes em Alta	<input type="text"/>

64. Quais as médias e desvio padrões (DP) dos Índices ou Escores da atividade da ARAO FINAL DO ESTUDO com medicamento biológico?

Coloque a informação do CASO, depois separe com ";" para colocar a informação do CONTROLE.

Média DAS28	<input type="text"/>
DP DAS28	<input type="text"/>
Média SDAI	<input type="text"/>
DP SDAI	<input type="text"/>
Média CDAI	<input type="text"/>
DP CDAI	<input type="text"/>
Média HAQ	<input type="text"/>
DP HAQ	<input type="text"/>
Média HAQm	<input type="text"/>
DP HAQm	<input type="text"/>
Média HAQ DI	<input type="text"/>
DP HAQ DI	<input type="text"/>
Média DAS	<input type="text"/>
DP DAS	<input type="text"/>

* 65. Estudo declarou conflito de interesses?

No caso de Sim, descreva o conflito.

- ☐ Não Informado
- ☐ Não
- ☐ Sim

* 66. Estudo financiado pela(s) indústria(s) farmacêutica(s)?

Escolha uma das opções abaixo, ou "Outro" e descreva a instituição que financiou (não indústria farmacêutica).

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não informado

Outro (especifique)

67. Observações

Caso necessário, escreva qualquer informação considerada importante que não foi contemplada nas questões anteriores.

Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Ensaio Clínico OU Extensão de Ensaio Clínico OU Estudo quasi-experimental

* 68. Desenho do ensaio clínico:

	Randomização	Locais do estudo	ITT	Cegamento	Controle
Informações	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

69. Critérios de inclusão do estudo:

Marque um ou mais dos itens abaixo, caso estejam descritos como critério de inclusão, e/ou especifique em "Outro(s)" o(s) que não estiver(em) listado(s).

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Histórico de resposta inadequada à medicamento biológico | <input type="checkbox"/> Paciente NÃO estar em atividade da doença (AR) |
| <input type="checkbox"/> Histórico de resposta inadequada à medicamento não biológico | <input type="checkbox"/> Paciente com MEA (Manifestações Extra Articulares) |
| <input type="checkbox"/> Paciente em atividade da doença (AR) | <input type="checkbox"/> Paciente sem MEA (Manifestações Extra Articulares) |

Outro (especifique)

70. Critérios de exclusão do estudo:

Marque um ou mais dos itens abaixo, caso estejam descritos como critério de exclusão, e/ou especifique em "Outro(s)" o(s) que não estiver(em) listado(s).

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Histórico de resposta inadequada à medicamento biológico | <input type="checkbox"/> Uso de medicamentos para outras doenças |
| <input type="checkbox"/> Histórico de resposta inadequada à medicamento não biológico | <input type="checkbox"/> Paciente em atividade da doença (AR) |
| <input type="checkbox"/> Uso recente de medicamento biológico | <input type="checkbox"/> Paciente NÃO estar em atividade da doença (AR) |
| <input type="checkbox"/> Uso recente de medicamento não biológico | <input type="checkbox"/> Paciente com MEA (Manifestações Extra Articulares) |
| <input type="checkbox"/> Condições clínicas (comorbidades) | <input type="checkbox"/> Paciente sem MEA (Manifestações Extra Articulares) |

Outro(s):

71. Características gerais dos pacientes em estudo

Legenda: MEA = Manifestações Extra Articulares; DC = Doenças Concomitantes

Média da IDADE	<input type="text"/>
Desvio padrão da IDADE	<input type="text"/>
Número de pacientes mulheres	<input type="text"/>
% de mulheres	<input type="text"/>
Média de MEA	<input type="text"/>
Desvio padrão de MEA	<input type="text"/>
Média das DC	<input type="text"/>
Desvio padrão das DC	<input type="text"/>

* 72. Qual o tempo de diagnóstico da AR no paciente? (escreva NI para não informado)

Valor numérico médio para cada grupo (Ex. TTO 5.4; P 3.4)	<input type="text"/>
Desvio padrão do valor numérico para cada grupo	<input type="text"/>
Unidade de tempo (Ex. TTO anos; P meses)	<input type="text"/>

* 73. Medicamentos em estudo:

	Placebo	Associação	Paralelo
Abatacepte (ABA)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Adalimumabe (ADA)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Anakinra (ANA)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Certolizumabe (CER)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Etanercepte (ETA)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Golimumabe (GOL)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Infliximabe (INF)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rituximabe (RIT)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tocilizumabe (TOC)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

No caso de ter marcado "Outro" ou "Mais de um (descrever)" para o medicamento em associação ou em paralelo, especifique.

74. Medicamentos em estudo

	Medicamento(s)	Dose (só para medicamento biológico)	Via de administração (só para medicamento biológico)	Frequência (só para medicamento biológico)
Tratamento 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tratamento 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tratamento 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tratamento 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tratamento 5	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tratamento 6	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Tempo de uso dos medicamentos biológicos neste estudo

75. Número de pacientes (responda com a mesmo número do tratamento referente à questão anterior)

Placebo	<input type="text"/>
Tratamento 1	<input type="text"/>
Tratamento 2	<input type="text"/>
Tratamento 3	<input type="text"/>
Tratamento 4	<input type="text"/>
Tratamento 5	<input type="text"/>
Tratamento 6	<input type="text"/>
Total	<input type="text"/>

* 76. Qual(is) a(s) média(s) e Desvio(s) Padrão(ões) (DP) do estado da atividade da doença (AR) INICIAL com o tratamento com o medicamento biológico?
Se as informações solicitadas estiverem discriminadas por tratamento, coloque-as na mesma ordem das respostas das questões anteriores, separando os valores por ";;".

Não informado	<input type="text"/>
Número de pacientes em Remissão	<input type="text"/>
% de pacientes em Remissão	<input type="text"/>
Número de pacientes em Baixa	<input type="text"/>
% de pacientes em Baixa	<input type="text"/>
Número de pacientes em Moderada	<input type="text"/>
% de pacientes em Moderada	<input type="text"/>
Número de pacientes em Alta	<input type="text"/>
% de pacientes em Alta	<input type="text"/>

77. Quais as médias e desvio padrões (DP) dos Índices ou Escores da atividade da AR NO INÍCIO do tratamento com medicamento biológico?

Obs.: se variações do DAS ou do HAQ forem usadas, especificar antes de apresentar os dados. Sobre os critérios ACR e EULAR, especificar antes de informar os dados (Ex.: ACR50; EULAR moderate). Se as informações solicitadas estiverem discriminadas por tratamento, coloque-as na mesma ordem das respostas das questões anteriores, separando os valores por ",".

Média DAS28

DP DAS28

Média SDAI

DP SDAI

Média CDAI

DP CDAI

Média HAQ

DP HAQ

ACR
(número de pacientes)

ACR (% de pacientes)

EULAR
(número de pacientes)

EULAR (% de pacientes)

* 78. Números de interrupções dos tratamentos:
Legenda: NIN = Não informado o número (mas houve)
NI = Não informado (não se sabe se houve ou não)
outro = para descrever outro valor numérico que não está listado
RAM = reação adversa à medicamento

	Evento Adverso	RAM	Perda de eficácia	Perda do consentimento	Perda de critério de inclusão	Morte	Remissão da AR	Perda do desfecho (follow-up)	Outra
Placebo									
Tratamento 1									
Tratamento 2									
Tratamento 3									
Tratamento 4									
Tratamento 5									
Tratamento 6									
Total									

Descreva no caso de outro valor, e especifique se houverem "Outras causas".

* 79. Quantos pacientes tiveram cada uma das seguintes estratégias de interrupção do tratamento com medicamento biológico adotada?

Digite o número de pacientes, e transcreva informações (caso haja maiores detalhes ou outra forma de interrupção).

Não informada	<input type="text"/>
Abrupta/imediata	<input type="text"/>
Escalonada (redução de doses)	<input type="text"/>

80. No caso de haver reação(ões) adversa(s) que levou(levaram) à interrupção (ões) do(s) tratamento(s), descreva-a(s).

Caso informado na publicação, transcreva a descrição, a classificação da reação adversa, e se foi interrompida com a remoção do medicamento biológico (Sim ou Não). Caso não esteja descrita alguma destas informações escrever NI (não informado). No caso de mais de um tratamento em questão, identifique o medicamento.

Exemplo para 3 pacientes (seguir mesma ordem nas respostas:

Descrição da reação adversa rash cutâneo (tto 3); hematúria (tto 1); discrasia sanguínea (tto 2)

Severidade da reação adversa leve; moderado; severo

Associação da RAM com o medicamento biológico Sim; Não; duvidosa

Reação adversa foi interrompida com a suspensão do medicamento biológico? Sim; Não; Não

Informado

Descrição da reação adversa	<input type="text"/>
Severidade da reação adversa	<input type="text"/>
Associação da RAM com o medicamento biológico	<input type="text"/>
Reação adversa foi interrompida com a suspensão do medicamento biológico?	<input type="text"/>

81. No caso de haver paciente(s) com interrupção do tratamento por de remissão da doença, por quanto tempo após a suspensão do medicamento biológico a remissão foi mantida?

Descrever o período de tempo ou NI para não informado. Colocar entre";" a informação se houver mais de um paciente, e no caso de mais de um tratamento em questão, identifique o tratamento.

☐ Não informado

☐ Período(s) de tempo:

* 82. Informe o número de pacientes que necessitaram re-iniciar o tratamento com o medicamento biológico após a suspensão. Caso haja mais informações, também descreva.

Não (pelo menos até o tempo que o estudo acompanhou)

Não informado

Sim, com o mesmo medicamento

Sim, com outro medicamento de mesma classe

Sim, com outro medicamento de classe diferente

* 83. Qual(is) a(s) média(s) e Desvio(s) Padrão(ões) (DP) do estado da atividade da doença (AR) AO FINAL do tratamento com o medicamento biológico?

Não informado	<input type="text"/>
Número de pacientes em Remissão	<input type="text"/>
% de pacientes em Remissão	<input type="text"/>
Número de pacientes em Baixa	<input type="text"/>
% de pacientes em Baixa	<input type="text"/>
Número de pacientes em Moderada	<input type="text"/>
% de pacientes em Moderada	<input type="text"/>
Número de pacientes em Alta	<input type="text"/>
% de pacientes em Alta	<input type="text"/>

84. Quais as médias e desvio padrões (DP) dos Índices ou Escores da atividade da AR AO FINAL do tratamento com medicamento biológico?

Obs.: se variações do DAS ou do HAQ forem usadas, especificar antes de apresentar os dados. Sobre os critérios ACR e EULAR, especificar antes de informar os dados (Ex.: ACR50; EULAR moderate). Se as informações solicitadas estiverem discriminadas por tratamento, coloque-as na mesma ordem das respostas das questões anteriores, separando os valores por ",".

Média DAS28	<input type="text"/>
DP DAS28	<input type="text"/>
Média SDAI	<input type="text"/>
DP SDAI	<input type="text"/>
Média CDAI	<input type="text"/>
DP CDAI	<input type="text"/>
Média HAQ	<input type="text"/>
DP HAQ	<input type="text"/>
ACR (número de pacientes)	<input type="text"/>
ACR (% de pacientes)	<input type="text"/>
EULAR (número de pacientes)	<input type="text"/>
EULAR (% de pacientes)	<input type="text"/>

* 85. Estudo declarou conflito de interesses?

No caso de Sim, descreva o conflito.

- ☐ Não Informado
- ☐ Não
- ☐ Sim

* 86. Estudo financiado pela(s) indústria(s) farmacêutica(s)?

Escolha uma das opções abaixo, ou "Outro" e descreva a instituição que financiou (não indústria farmacêutica).

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não informado

Outro (especifique)

87. Observações

Caso necessário, escreva qualquer informação considerada importante que não foi contemplada nas questões anteriores.



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Estudo observacional

* 88. Fonte dos dados analisados pelo estudo

- ☐ Uma unidade de saúde
- ☐ Mais de uma unidade de saúde
- ☐ Um país
- ☐ Mais de um país

Outro (especifique)

* 89. Descreva o nome da unidade/país, tipo da unidade (hospital, ambulatório, ...), e o órgão responsável pela coleta das informações.

* 90. Temporalidade do estudo:

- ☐ Prospectivo
- ☐ Retrospectivo
- ☐ Ambidirecional
- ☐ Transversal
- ☐ Não informado

Outro (especifique)

* 91. Forma da disponibilidade das informações coletadas:

- ☐ registro
 ☐ profissionais de saúde
☐ paciente
 ☐ Não especificado

Outro (especifique)

92. Qual foi o período de tempo referente a coleta das informações?

Tempo total de duração

Data do início

Data do término

* 93. Descreva sucintamente o tipo de evento observado no estudo

94. Critérios de inclusão do estudo:

Marque um ou mais dos itens abaixo, caso estejam descritos como critério de inclusão, e/ou especifique em "Outro(s)" o(s) que não estiver(em) listado(s).

- ☐ Histórico de resposta inadequada à medicamento biológico
 ☐ Paciente NÃO estar em atividade da doença (AR)
☐ Histórico de resposta inadequada à medicamento não biológico
 ☐ Paciente COM MEA (Manifestações Extra Articulares)
☐ Paciente em atividade da doença (AR)
 ☐ Paciente SEM MEA

Outro (especifique)

95. Critérios de exclusão do estudo:

Marque um ou mais dos itens abaixo, caso estejam descritos como critério de exclusão, e/ou especifique em "Outro(s)" o(s) que não estiver(em) listado(s).

- ☐ Histórico de resposta inadequada à medicamento biológico
 ☐ Uso de medicamentos para outras doenças
☐ Histórico de resposta inadequada à medicamento não biológico
 ☐ Paciente em atividade da doença (AR)
☐ Uso recente de medicamento biológico
 ☐ Paciente NÃO estar em atividade da doença (AR)
☐ Uso recente de medicamento não biológico
 ☐ Paciente COM MEA (Manifestações Extra Articulares)
☐ Condições clínicas (comorbidades)
 ☐ Paciente SEM MEA

Outro(s):

* 96. O estudo comparou grupos de pacientes? Em caso positivo descreva cada grupo.

- ☐ Não
- ☐ Não se aplica
- ☐ Sim

Descrição:

97. Quais os números totais?

Pacientes	<div></div>
Registros	<div></div>

98. Perfil dos pacientes:

Porcentagem de mulheres	<div></div>
Número de mulheres	<div></div>
Faixa etária média	<div></div>
Desvio padrão da faixa etária	<div></div>
Doenças Concomitantes (DC)	<div></div>
Manifestações Extra Articulares (MEA)	<div></div>

* 99. Qual o tempo de diagnóstico da AR no paciente? (escreva NI para não informado)

Valor numérico médio para cada grupo (Ex. TTO1 5.4; TTO2 3.4)	<div></div>
Desvio padrão do valor numérico para cada grupo	<div></div>
Unidade de tempo (Ex. TTO1 anos; TTO2 meses)	<div></div>

100. Medicamentos em estudo

	Medicamento(s)	Dose (só para medicamento biológico)	Via de administração (só para medicamento biológico)	Frequência (só para medicamento biológico)	Associação
Tratamento 1	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>
Tratamento 2	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>
Tratamento 3	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>
Tratamento 4	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>
Tratamento 5	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>
Tratamento 6	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>

Tempo de uso dos medicamentos biológicos neste estudo

* 101. Qual(is) a(s) média(s) e Desvio(s) Padrão(ões) (DP) do estado da atividade da doença (AR) NO INÍCIO do tratamento com o medicamento biológico?

Não informado	<input type="text"/>
Número de pacientes em Remissão	<input type="text"/>
% de pacientes em Remissão	<input type="text"/>
Número de pacientes em Baixa	<input type="text"/>
% de pacientes em Baixa	<input type="text"/>
Número de pacientes em Moderada	<input type="text"/>
% de pacientes em Moderada	<input type="text"/>
Número de pacientes em Alta	<input type="text"/>
% de pacientes em Alta	<input type="text"/>

102. Quais as médias e desvio padrões (DP) dos Índices ou Escores da atividade da AR NO INÍCIO do tratamento com medicamento biológico?

Obs.: se variações do DAS ou do HAQ forem usadas, especificar antes de apresentar os dados. Sobre os critérios ACR e EULAR, especificar antes de informar os dados (Ex.: ACR50; EULAR moderate). Se as informações solicitadas estiverem discriminadas por grupo de pacientes, coloque-as na mesma ordem das respostas das questões anteriores, separando os valores por ",".

Média DAS28	<input type="text"/>
DP DAS28	<input type="text"/>
Média SDAI	<input type="text"/>
DP SDAI	<input type="text"/>
Média CDAI	<input type="text"/>
DP CDAI	<input type="text"/>
Média HAQ	<input type="text"/>
DP HAQ	<input type="text"/>
ACR (número de pacientes)	<input type="text"/>
ACR (% de pacientes)	<input type="text"/>
EULAR (número de pacientes)	<input type="text"/>
EULAR (% de pacientes)	<input type="text"/>

- * 103. Descreva o número de pacientes para cada motivo de interrupção do tratamento com medicamento biológico.
Coloque o valor numérico, e no caso de mais de um medicamento biológico no estudo, identifique o medicamento. Exemplo: 7 (ADA); 3 (ETA).

Reação adversa ao medicamento biológico confirmada	<input type="text"/>
Reação adversa ao medicamento biológico incerta	<input type="text"/>
Reação adversa a medicamento NÃO biológico	<input type="text"/>
Evento adverso	<input type="text"/>
Ineficácia desde o início do tratamento com o medicamento biológico	<input type="text"/>
Ineficácia depois de algum tempo do tratamento com o medicamento biológico (início com eficácia)	<input type="text"/>
Ineficácia (sem informações de quando começou)	<input type="text"/>
Doença em remissão/atividade baixa (objetivo do tratamento alcançado)	<input type="text"/>
Perda do termo de consentimento	<input type="text"/>
Perda de critério de inclusão	<input type="text"/>
Perda do desfecho (follow-up)	<input type="text"/>
Morte não relacionada com o medicamento biológico	<input type="text"/>
Outro(s) - Especifique	<input type="text"/>
Não informado	<input type="text"/>

- * 104. Quantos pacientes tiveram cada uma das seguintes estratégias de interrupção do tratamento com medicamento biológico adotada?
Digite o número de pacientes, e transcreva informações (se houverem maiores detalhes ou outra forma de interrupção).

Não informada	<input type="text"/>
Abrupta/imediatamente	<input type="text"/>
Escalonada (redução de doses)	<input type="text"/>

105. Se houve (houveram) reação(ões) adversa(s) que levou(levaram) à interrupção (ões) do(s) tratamento(s), descreva-a(s).

Caso informado na publicação, transcreva a descrição, a classificação da reação adversa, e se foi interrompida com a remoção do medicamento biológico (Sim ou Não). Caso não esteja descrita alguma destas informações escrever NI (não informado). E no caso de mais de um medicamento biológico envolvido, identifique o medicamento.

Exemplo para 3 pacientes (seguir mesma ordem nas respostas:

Descrição da reação adversa rash cutâneo (ADA); hematúria (ETA); discrasia sanguínea (GOL)

Severidade da reação adversa leve; moderado; severo

Reação adversa foi interrompida com a suspensão do medicamento biológico? Sim; Não; Não

Informado

Descrição da reação adversa	<input type="text"/>
Severidade da reação adversa	<input type="text"/>
Reação adversa foi interrompida com a suspensão do medicamento biológico?	<input type="text"/>

106. Se houve (houveram) paciente(s) com interrupção do tratamento por de remissão da doença, por quanto tempo após a suspensão do medicamento biológico a remissão foi mantida? Descrever o período de tempo ou NI para não informado. Colocar entre "+" a informação se houver mais de um paciente neste caso. Além do valor numérico, no caso de mais de um medicamento biológico em questão, identifique o medicamento.

☐ Não informado

☐ Período(s) de tempo:

* 107. Informe o número de pacientes que necessitaram re-iniciar o tratamento com o medicamento biológico após a suspensão. Caso haja mais informações, também descreva. Coloque o valor numérico, e no caso de mais de um medicamento biológico em questão, identifique o medicamento. Exemplo: 7 (INF).

Não (pelo menos até o tempo que o estudo acompanhou)

Não informado

Sim, com o mesmo medicamento

Sim, com outro medicamento de mesma classe

Sim, com outro medicamento de classe diferente

* 108. Qual(is) a(s) média(s) e Desvio(s) Padrão(ões) (DP) do estado da atividade da doença (AR) AO FINAL DO ESTUDO do tratamento com o medicamento biológico?

Não informado

Número de pacientes em

Remissão

% de pacientes em

Remissão

Número de pacientes em

Baixa

% de pacientes em Baixa

Número de pacientes em

Moderada

% de pacientes em

Moderada

Número de pacientes em

Alta

% de pacientes em Alta

109. Quais as médias e desvio padrões (DP) dos Índices ou Escores da atividade da AR AO FINAL do tratamento com medicamento biológico?

Obs.: se variações do DAS ou do HAQ forem usadas, especificar antes de apresentar os dados. Sobre os critérios ACR e EULAR, especificar antes de informar os dados (Ex.: ACR50; EULAR moderate).

Se as informações solicitadas estiverem discriminadas por grupo de pacientes, coloque-as na mesma ordem das respostas das questões anteriores, separando os valores por ":", "

Média DAS28	<input type="text"/>
DP DAS28	<input type="text"/>
Média SDAI	<input type="text"/>
DP SDAI	<input type="text"/>
Média CDAI	<input type="text"/>
DP CDAI	<input type="text"/>
Média HAQ	<input type="text"/>
DP HAQ	<input type="text"/>
ACR (número de pacientes)	<input type="text"/>
ACR (% de pacientes)	<input type="text"/>
EULAR (número de pacientes)	<input type="text"/>
EULAR (% de pacientes)	<input type="text"/>

* 110. Estudo declarou conflito de interesses?

No caso de Sim, descreva o conflito.

- ☐ Não Informado
- ☐ Não
- ☐ Sim

* 111. Estudo financiado pela(s) indústria(s) farmacêutica(s)?

Escolha uma das opções abaixo, ou "Outro" e descreva a instituição que financiou (não indústria farmacêutica).

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não informado

Outro (especifique)

112. Observações

Caso necessário, escreva qualquer informação considerada importante que não foi contemplada nas questões anteriores.



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Outros

113. Descreva os motivos que levaram à incluir o estudo e todas as informações relevantes do mesmo.



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Análise de qualidade - CARE

Análise de qualidade para estudos de caso/ relatos de caso.

Informações sobre o checklist:

<http://www.care-statement.org/>

114. Descrição do item da lista de verificação.

Deixar em branco apenas o item que não for aplicável.

	Sim	Não
Título - 1) As palavras "relato de caso" devem aparecer no título junto a parte que apresente maior interesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Palavras-chave - 2) Os elementos chave do relato em questão em 2 - 5 palavras	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resumo - 3a) Introdução — O que é único deste caso? O que adiciona de novo à literatura médica?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resumo - 3b) Os principais sintomas do paciente e os achados clínicos importantes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resumo - 3c) Os principais diagnósticos, intervenções terapêuticas e resultados	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resumo - 3d) Conclusão — Quais são as principais lições extraídas deste caso?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Introdução - 4) Breve resumo dos antecedentes deste caso com referência à literatura médica pertinente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Informação do paciente - 5a) Informação demográfica (como idade, sexo, etnia, profissão)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Informação do paciente - 5b) Principais sintomas do paciente (suas principais queixas)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Informação do paciente - 5c) Histórico médico, familiar e psicossocial incluindo comorbidades e informação genética relevante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Informação do paciente - 5d) Intervenções passadas relevantes e seus resultados	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Achados clínicos - 6) Descrever os achados relevantes do exame físico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cronograma - 7) Descreva os marcos importantes relacionados ao seu diagnóstico e intervenções (tabela ou figura)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avaliação diagnóstica - 8a) Métodos diagnósticos (tais como exame físico, exames laboratoriais, de imagem, questionários)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avaliação diagnóstica - 8b) Desafios ao diagnóstico (tais como os de ordem financeira, lingüística ou cultural)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avaliação diagnóstica - 8c) Raciocínio diagnóstico, incluindo outros diagnósticos considerados	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avaliação diagnóstica - 8d) Características do prognóstico (tais como o estadiamento em oncologia) quando aplicáveis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervenção terapêutica - 9a) Tipos de intervenção (tais como farmacológica, cirúrgica, preventiva, autopaliativa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervenção terapêutica - 9b) Administração da intervenção (tais como dose, concentração, duração)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervenção terapêutica - 9c) Mudanças na intervenção (com justificativa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Seguimento clínico e resultados - 10a) Resultados avaliados pelo médico e pelo paciente (quando apropriados)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Seguimento clínico e resultados - 10b) Resultados importantes dos testes do seguimento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Seguimento clínico e resultados - 10c) Adesão à intervenção e tolerância a mesma (como esta foi avaliada)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Seguimento clínico e resultados - 10d) Eventos adversos e imprevistos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Discussão - 11a) Discussão dos pontos fortes e limitações na condução do caso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Discussão - 11b) Discussão da literatura médica relevante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Discussão - 11c) Justificativas para a conclusão (incluindo a avaliação das possíveis causas)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Discussão - 11d) As principais lições que podem ser extraídas deste relato de caso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Perspectiva do paciente - 12) O paciente compartilhou sua perspectiva ou experiência (quando apropriado)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Termo de consentimento informado - 13) O paciente entregou o termo de consentimento informado? Por favor providenciar quando solicitado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Análise de qualidade - NEWCASTLE - OTTAWA

Ferramenta para análise de qualidade de estudos caso-controle.

Informações sobre o checklist:

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

*** 115. Selection**

Is the case definition adequate?

- ☐ a) Requires some independent validation (e.g. >1 person/record/time/process to extract information, or reference to primary record source such as x-rays or medical/hospital records) *
- ☐ b) Record linkage (e.g. ICD codes in database) or self-report with no reference to primary record
- ☐ c) No description

*** 116. Selection**

Representativeness of the cases

- ☐ a) All eligible cases with outcome of interest over a defined period of time; all cases in a defined catchment area, all cases in a defined hospital or clinic, group of hospitals, health maintenance organisation, or an appropriate sample of those cases (e.g. random sample) *
- ☐ b) Not satisfying requirements in part (a), or not stated.

*** 117. Selection**

Selection of Controls

(This item assesses whether the control series used in the study is derived from the same population as the cases and essentially would have been cases had the outcome been present.)

- ☐ a) Community controls (i.e. same community as cases and would be cases if had outcome) *
- ☐ b) Hospital controls, within same community as cases (i.e. not another city) but derived from a hospitalised population
- ☐ c) No description

*** 118. Selection**

Definition of Controls

- ☐ a) If cases are first occurrence of outcome, then it must explicitly state that controls have no history of this outcome. If cases have new (not necessarily first) occurrence of outcome, then controls with previous occurrences of outcome of interest should not be excluded. *
- ☐ b) No mention of history of outcome

*** 119. Comparability**

Comparability of Cases and Controls on the Basis of the Design or Analysis

(A maximum of 2 stars can be allotted in this category Either cases and controls must be matched in the design and/or confounders must be adjusted for in the analysis. Statements of no differences between groups or that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability. Note: If the odds ratio for the exposure of interest is adjusted for the confounders listed, then the groups will be considered to be comparable on each variable used in the adjustment. There may be multiple ratings for this item for different categories of exposure (e.g. ever vs. never, current vs. previous or never)

Age = *, Other controlled factors = *

- ☐ a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
- ☐ b) study controls for any additional factor ~ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) *

*** 120. Exposure**

Ascertainment of exposure

- ☐ a) secure record (eg surgical records) *
- ☐ b) structured interview where blind to case/control status *
- ☐ c) interview not blinded to case/control status
- ☐ d) written self report or medical record only
- ☐ e) no description

* 121. Exposure

Same method of ascertainment for cases and controls

- ☐ a) yes *
- ☐ b) no

* 122. Exposure

Non-Response rate

- ☐ a) same rate for both groups *
- ☐ b) non respondents described
- ☐ c) rate different and no designation



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Análise de qualidade - NEWCASTLE - OTTAWA

Ferramenta para análise de qualidade de estudos coorte.

Informações sobre o checklist:

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

RESPONDA ESTA PÁGINA APENAS SE O ESTUDO FOR UMA COORTE!!

123. Selection

Representativeness of the exposed cohort

(Item is assessing the representativeness of exposed individuals in the community, not the representativeness of the sample of women from some general population. For example, subjects derived from groups likely to contain middle class, better educated, health oriented women are likely to be representative of postmenopausal estrogen users while they are not representative of all women (e.g. members of a health maintenance organisation (HMO) will be a representative sample of estrogen users. While the HMO may have an under-representation of ethnic groups, the poor, and poorly educated, these excluded groups are not the predominant users of estrogen).)

- ☐ a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- ☐ b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- ☐ c) selected group of users eg nurses, volunteers
- ☐ d) no description of the derivation of the cohort

124. Selection

Selection of the non exposed cohort

- ☐ a) drawn from the same community as the exposed cohort *
- ☐ b) drawn from a different source
- ☐ c) no description of the derivation of the non exposed cohort

125. Selection

Ascertainment of exposure

- ☐ a) secure record (eg surgical records) *
- ☐ b) structured interview *
- ☐ c) written self report
- ☐ d) no description

126. Selection

Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

(In the case of mortality studies, outcome of interest is still the presence of a disease/incident, rather than death. That is to say that a statement of no history of disease or incident earns a star.)

- ☐ a) yes *
- ☐ b) no

127. Comparability

Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

(A maximum of 2 stars can be allotted in this category Either exposed and non-exposed individuals must be matched in the design and/or confounders must be adjusted for in the analysis. Statements of no differences between groups or that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability. Note: If the relative risk for the exposure of interest is adjusted for the confounders listed, then the groups will be considered to be comparable on each variable used in the adjustment. There may be multiple ratings for this item for different categories of exposure (e.g. ever vs. never, current vs. previous or never)

Age = * , Other controlled factors = *

- ☐ a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- ☐ b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

128. Outcome

Assessment of outcome

(For some outcomes (e.g. fractured hip), reference to the medical record is sufficient to satisfy the requirement for confirmation of the fracture. This would not be adequate for vertebral fracture outcomes where reference to x-rays would be required.)

- ☐ a) Independent or blind assessment stated in the paper, or confirmation of the outcome by reference to secure records (x-rays, medical records, etc.) *
- ☐ b) Record linkage (e.g. identified through ICD codes on database records)*
- ☐ c) Self-report (i.e. no reference to original medical records or x-rays to confirm the outcome)
- ☐ d) No description.

129. Outcome

Was follow-up long enough for outcomes to occur

(An acceptable length of time should be decided before quality assessment begins (e.g. 5 yrs. for exposure to breast implants).)

- ☐ a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
- ☐ b) no

130. Outcome

Adequacy of follow up of cohorts

(This item assesses the follow-up of the exposed and non-exposed cohorts to ensure that losses are not related to either the exposure or the outcome.)

- ☐ a) complete follow up - all subjects accounted for *
- ☐ b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- ☐ c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- ☐ d) no statement



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Análise da qualidade de Ensaios Clínicos - JADAD

Ferramenta para análise de qualidade de ensaios clínicos.

131. Jadad

	-1	+1	0
Randomized? (+1 or 0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Double blind? (+1 or 0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Withdrawals and dropouts? (+1 or 0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Randomization method described? (+1 or 0 or -1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blinding method described? (+1 or 0 or -1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

132. Caso se trate de um ensaio clínico RANDOMIZADO, responda os itens abaixo (risco de viés da Cochrane)

Table 8.5.d: Criteria for judging risk of bias in the 'Risk of bias' assessment tool

RANDOM SEQUENCE GENERATION

Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.

Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.

The investigators describe a random component in the sequence generation process such as:

Referring to a random number table;

Using a computer random number generator;

Coin tossing;

Shuffling cards or envelopes;

Throwing dice;

Drawing of lots;

Minimization*.

*Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.

Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.

The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example:

Sequence generated by odd or even date of birth;

Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission;

Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number.

Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example:

Allocation by judgement of the clinician;

Allocation by preference of the participant;

Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests;

Allocation by availability of the intervention.

Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.

Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.

ALLOCATION CONCEALMENT

Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.

Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.

Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following, or an equivalent method, was used to conceal allocation:

Central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization);

Sequentially numbered drug containers of identical appearance;

Sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.

Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.

Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on:

Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers);

Assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or

nonopaque or not sequentially numbered);

Alternation or rotation;

Date of birth;

Case record number;

Any other explicitly unconcealed procedure.

Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.

Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'. This is usually the case if the method of concealment is not described or not described in sufficient detail to allow a definite judgement – for example if the use of assignment envelopes is described, but it remains unclear whether envelopes were sequentially numbered, opaque and sealed.

BLINDING OF PARTICIPANTS AND PERSONNEL

Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.

Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.

Any one of the following:

No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding;

Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.

Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.

Any one of the following:

No blinding or incomplete blinding, and the outcome is likely to be influenced by lack of

	Low risk	High risk	Unclear risk
Random Sequence Generation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Allocation concealment.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Blinding of participants and personnel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Blinding of outcome assessment	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Incomplete outcome data	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Selective reporting	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other sources of bias	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Estudo sobre a Interrupção de Medicamentos Biológicos em Artrite Reumatoide

Análise de qualidade - OXFORD

Ferramenta para análise de qualidade de diversos tipos de estudo.

Informações:

<http://www.cebm.net/ocebml-levels-of-evidence/>

http://www.cebm.net/explanation-2011-ocebm-levels-evidence/

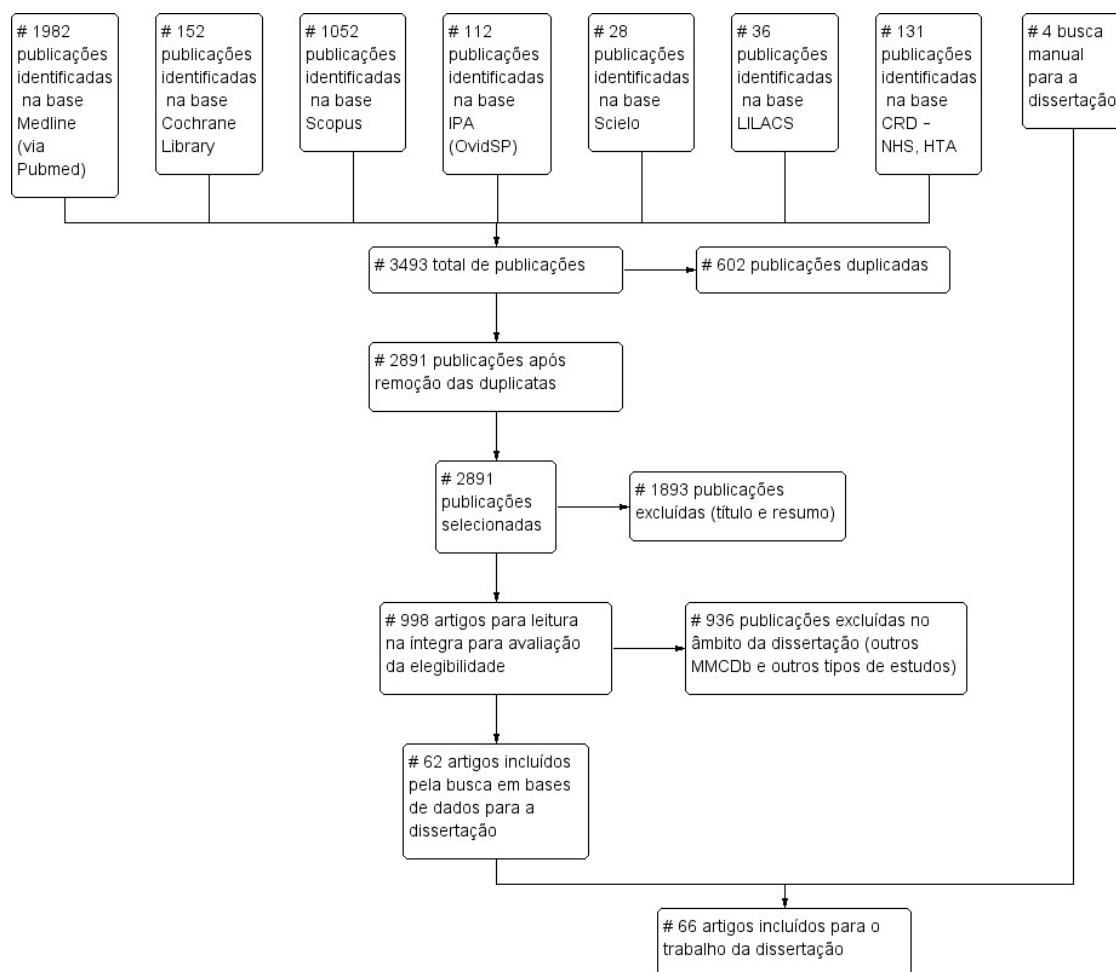
Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard"**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are posing the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.
** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

* 133. Selecione um dos níveis de evidência que julga ser contemplado pela tabela acima.

- ☐ Level 1
- ☐ Level 2
- ☐ Level 3
- ☐ Level 4
- ☐ Level 5
- ☐ N/A (Nenhuma das anteriores)

**APÊNDICE 3 - FLUXOGRAMA DAS PUBLICAÇÕES DO PROJETO DE
PESQUISA "AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÕES DO
TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE" E RECORTE NO ÂMBITO DA
DISSERTAÇÃO**



**APÊNDICE 4 - TREINAMENTO PARA USO DA FERRAMENTA NEWCASTLE-
OTTAWA**

Etapas:

1) Leitura e discussão para definições de cada um dos itens da escala (site do NOS).

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

2) Definição por consenso das formas de interpretar e responder cada item da escala.

Treinamento para uso da Escala Newcastle-Ottawa para Coortes			
Categorias	Pergunta	Respostas	Interpretação
Selection (4)	1) Representativeness of the exposed cohort	a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ♦	Quando for multicêntrico em pelo menos regiões diferentes de um país ou região.
		b) somewhat representative of the average _____ in the community ♦	Pode ser de uma única unidade mas precisa ter a forma de seleção dos pacientes da coorte descrita, com a representatividade garantida.
		c) selected group of users eg nurses, volunteers	População da coorte selecionada por profissionais de saúde (como por exemplo, por indicação ou convite de pacientes) ou de forma voluntária.
		d) no description of the derivation of the cohort	Quando não há descrição da origem dos pacientes da coorte.
	2) Selection of the non exposed cohort	a) drawn from the same community as the exposed cohort ♦	Quando a coorte não exposta for selecionada na mesma população de origem da coorte exposta.
		b) drawn from a different source	Quando a coorte não exposta tiver origem diferente da população da coorte exposta.
		c) no description of the derivation of the non exposed cohort	Quando não for descrita a origem da coorte não exposta. Obs.: Deixar em branco esta questão se não houver coorte comparadora.
	3) Ascertainment of exposure to implants	a) secure record (eg surgical records) ♦	Quando as informações são retiradas de registros, sejam eles eletrônicos ou físicos.
		b) structured interview ♦	Quando ocorre entrevista estruturada, por exemplo, aplicada ao profissional de saúde ou paciente.
		c) written self report	Quando o artigo informa que, por exemplo, os profissionais relataram mas não foi utilizado um questionário estruturado.
		d) no description	Quando não há descrição da origem da informação. Obs.: Caso o artigo relate o uso de diferentes fontes de

			informação marcar a mais segura como resposta.
	4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	a) yes ♦	Quando um desfecho inicial e final forem analisados com a mesma variável. Exemplo: DAS28 baseline e DAS28 pós tratamento.
		b) no	Quando não houver descrição dos valores iniciais (baseline), ou quando apesar de serem descritos, não são os mesmos descritos no final do estudo (não são comparáveis).
Comparability (2)	5) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	a) study controls for _____ (select the most important factor) ♦ ♦	Comparabilidade entre um medicamento biológico, outro medicamento (biológico ou não), ou placebo.
		b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) ♦	Não há comparação entre medicamentos diferentes e nem placebo. Exemplos: único medicamento em doses diferentes, populações com características diferentes. Obs.: Deixar em branco esta questão se não houver coorte comparadora.
Outcome (3)	6) Assessment of outcome	a) independent blind assessment ♦	Quando o profissional que coleta o desfecho final é cego (não é o mesmo que trata o paciente).
		b) record linkage ♦	Quando as informações são retiradas de registros, sejam eles eletrônicos ou físicos.
		c) self report	Quando o artigo informa que, por exemplo, os profissionais relataram mas não foi utilizado um questionário estruturado.
		d) no description	Quando não há descrição da origem da informação de desfecho.
	7) Was follow up long enough for outcomes to occur	a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ♦	Definido como sendo pelo menos 6 meses se ele não fornecer nenhuma informação de que o tempo não foi suficiente para avaliar o desfecho.
		b) no	Menor que 6 meses, ou independente do tempo mas descrito pelo próprio autor na publicação que o período de tempo não foi suficiente para avaliar os desfechos, ou foi proposto um tempo maior de estudo do que foi publicado (resultados parciais).
		a) complete follow up - all subjects accounted for ♦	Quando todos os pacientes que iniciaram também terminaram o estudo.

	8) Adequacy of follow up of cohorts	b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description of those lost) ♦	Quando houve uma % pequena de perdas de pacientes ao longo do estudo, mas estas foram descritas.
		c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost	Quando houve uma quantidade superior de perdas de pacientes, e estas não foram descritas.
		d) no statement	Quando as perdas não forem informadas. Contudo, como se trata de um estudo que avalia interrupção de tratamento, se não houverem dados de perda, provavelmente o estudo não seria incluído para a extração de dados.

3) Leitura de dois artigos de revisão sobre a aplicação da NOS (28,29), seus pontos positivos e negativos. Discussão sobre os artigos.

4) Leitura de um estudo de coorte e aplicação individual da NOS. Comparação e discussão das respostas entre os revisores.

ANEXOS

ANEXO 1 - NOS (19)

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ %
(select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

ANEXO 2 - JADAD (20,21)

Jadad Scale <i>Controlled Clinical Trials</i> <i>17 (1): 1–12.</i> <i>DOI:10.1016/0197</i> <i>-2456(95)00134-4</i> <i>PMID 8721797</i>	Randomized?	+1 0
	Double blind?	+1 0
	Withdrawals and dropouts?	+1 0
	Randomization method described?	+1 0 -1
	Blinding method described?	+1 0 -1

ANEXO 3 - RISCO DE VIÉS DA COCHRANE (14,22)

Criteria for judging risk of bias in the 'Risk of bias' assessment tool			
	Low risk	High risk	Unclear risk
Random Sequence Generation			
Allocation concealment.			
Blinding of participants and personnel			
Blinding of outcome assessment			
Incomplete outcome data			
Selective reporting			
Other sources of bias			